

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen – Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase bei verschiedenen ethnischen Gruppen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Thomas L. Diepgen
aus
Erlangen

1904



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof.Dr. H.-B. Wuermeling

STATISTISCHE ANALYSE ZUR GENETIK DER MENSCH-
LICHEN SERUM-PARAOXONASE BEI VERSCHIEDENEN
ETHNISCHEN GRUPPEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Thomas L. Diepgen
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. Dr. H. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Th.-B. Guermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 02.01.1984

Christine Lechner
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1. Einleitung	4
2. Methode zur Bestimmung der Paraoxonase-, Aktivität	15
3. Datenherkunft, -erfassung und -aufbe- reitung	19
4. Methode	29
4.1. Mathematische Methode	29
4.2. Chi-Quadrat Test zur Prüfung der Gültigkeit der Hardy-Weinberg- Regel	33
4.3. Festlegung der Gruppengrenzen	36
4.4. Praktische Iterationsdurchführung	38
5. Ergebnisse	48
5.1. Die Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase; Iteration bei An- nahme eines 2-Allele-Modelles	48

	Seite
5.1.1. Kollektive nicht verwandter Personen	48
5.1.1.1. Europide Kollektive	49
5.1.1.2. Mongolide Kollektive	59
5.1.1.3. Negride Kollektive	63
5.1.1.4. Sonstige Kollektive	67
5.1.2. Familienkollektive	74
5.1.2.1. Westdeutsche Familien	74
5.1.2.2. Indische Familien	84
5.1.3. Kollektive bestehend aus Familien und nicht verwandten Personen gleicher Population	90
5.2. Die nicht-EDTA-hemmbarer-Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase	94
5.3. Die EDTA-hemmbarer-Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase; Iteration bei Annahme eines 2-Allele-Modelles	102
5.4. Der Logarithmus der Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase gemessen an Kollektiven nicht verwandter Personen; Iteration bei Annahme eines 2-Allele-Modelles	121
5.5. Die Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase; Iteration bei Annahme eines 3-Allele-Modelles	125

	Seite
6. Diskussion	128
6.1. Serumparaoxonase-Gesamtaktivität	128
6.2. EDTA-stabile Serumparaoxonase-Aktivität	137
6.3. EDTA-hemmbar e Serumparaoxonase-Aktivität	139
6.4. Schlußfolgerungen	141
7. Zusammenfassung	143
8. Literaturverzeichnis	146

1. Einleitung

Parathion (E 605, O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thio-phosphat) ist einer der ältesten organischen Phosphorsäureester, die als Pestizid eingesetzt wurden. Es hat auch heute noch nichts von seiner Bedeutung verloren, und wird zum Schutze von Ernten in der ganzen Welt angewandt.

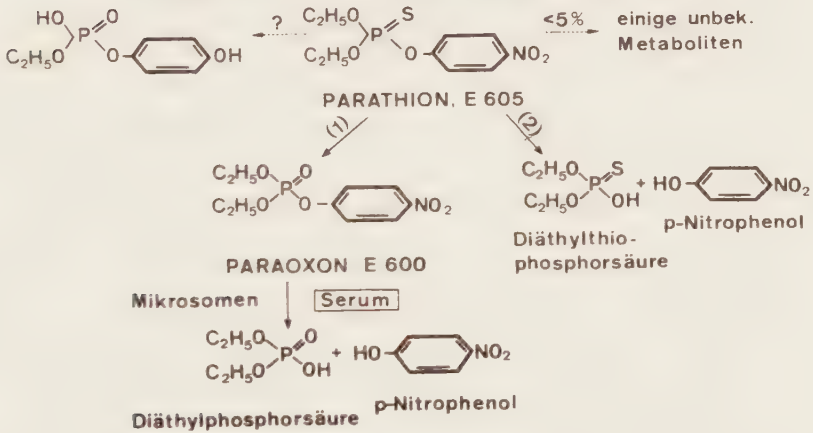
Die Aufnahme von Parathion führt zu einer Hemmung der Cholinesterasen und damit je nach Dosis zu Vergiftungserscheinungen mit Nikotin- und Muskarin-ähnlicher Symptomatik (MOESCHLIN 1980).

Der Stoffwechsel von Parathion beim Warmblüter ist gut untersucht. Entscheidend wichtig für seine Toxizität ist die Umwandlung in das Sauerstoffanalogon, Paraoxon (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat, das den eigentlichen Cholinesterase-Inhibitor und damit Giftstoff darstellt (NEAL 1971, POORE und NEAL 1972).

Die bisher bekannten Umsetzungen von Parathion im Stoffwechsel sind in Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1:

Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter



Der Stoffwechsel von Parathion findet beim Warmblüter sicher zu einem erheblichen Teil in der Leber statt. Insbesondere dürfte dort die Umwandlung zu Paraoxon erfolgen.

ALDRIDGE (1953a) fand im Serum von Warmblütern Esterasen, die p-Nitrophenylacetat, -propionat und -butyrat spalteten. Er teilte sie hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch Paraoxon in A- und B-Esterasen ein. Enzyme, welche durch Paraoxon nicht gehemmt wurden, erhielten den Namen A-Esterasen, gegen Paraoxon empfindliche Enzyme nannte er B-Esterasen.

Seit MOUNTER und WHITTAKER (1953) wird die A-Esterase auch "aromatische Esterase" genannt, da dieses Enzym Phenolester spaltet.

ALDRIDGE (1953b) konnte zeigen, daß das Serum vieler Warmblüter ein Enzym enthält, das in der Lage ist, Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Seitdem erscheint der Begriff "Paraoxonase". Nach ALDRIDGE (1953b) ist die E 600-spaltende Aktivität des Serums (Paraoxonase) mit der aromatische Ester wie z.B. p-Nitrophenylacetat hydrolysierenden sogenannten A-Esterase identisch. MAIN (1960a,b) konnte allerdings zeigen, daß gereinigte Paraoxonase aus Schafserum zwar Paraoxon, dagegen nicht Phenylacetat hydrolysiert.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) fanden, daß bei in vitro-Vergiftung von menschlichen Serumproben mit Paraoxon unterschiedliche Grad der Cholinesteraseaktivität verblieben. Trug man diese Werte in ein Diagramm ein, so ergaben sich drei Gruppe von Personen mit niedriger, mittlerer und hoher Cholinesteraserestaktivität. Ursache hierfür ist eine unterschiedliche Paraoxonaseaktivität, die während der Inkubation der Seren mit Paraoxon diesen Cholinesterasehemmstoff in unterschiedlich hohem Maße abbaut.

Dies konnte durch gleichzeitige Bestimmung der Cholinesterase-Restaktivität nach Inkubation mit Paraoxon ($c = 3,2 \times 10^{-8} \text{ m}$, Anti-ChE-Technik) und der Paraoxonaseaktivität (nach KRISCH 1968) durch einen Korrelationskoeffizienten von $r = + 0,86$ bewiesen werden (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1972).

Untersuchungen von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, HOMMEL und DUMBACH (1979) an einem großen westdeutschen Kollektiv mit der Anti-ChE-Technik zeigten schließlich, daß in dieser Bevölkerung die drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Serumparaoxonase-Aktivität im Prozentverhältnis 57,9%: 36,1%: 6% vorliegen (siehe Abb. 2).

Familienuntersuchungen sprachen eindeutig für ein 2-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang. Das 2-Allele-Modell wurde auch durch Untersuchungen von KRISCH (1968), ZECH und ZÜRCHER (1974) sowie von DUMBACH (1976) (siehe Abb. 3), gestützt, in denen das enzymatisch aus Paraoxon abgespaltene p-Nitrophenol direkt photometrisch gemessen wurde.

Abb. 2: Verteilung der Serumcholinesterase-Restaktivität
nach Incubation mit Paraoxon bei 799 westdeutschen
Probanden

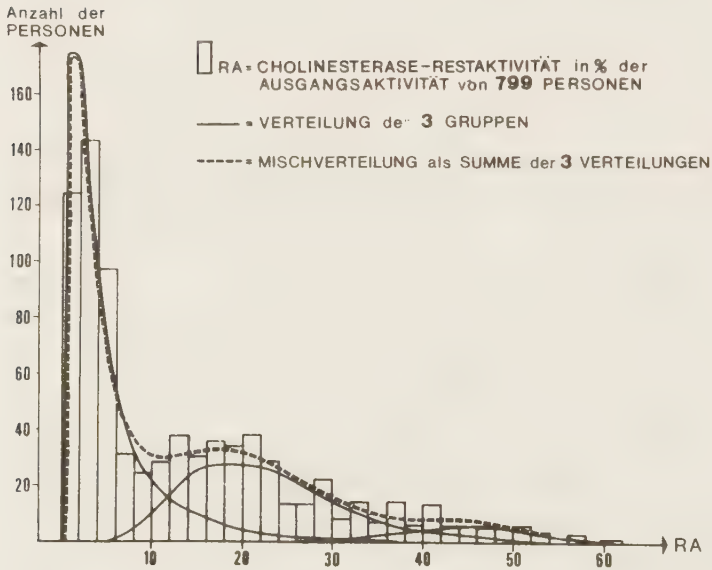


Abb. 3: Verteilung der Serumpaeroxonase-Aktivität bei
180 westdeutschen Probanden, gemessen nach
Krisch 1968 (Dumbach 1976)

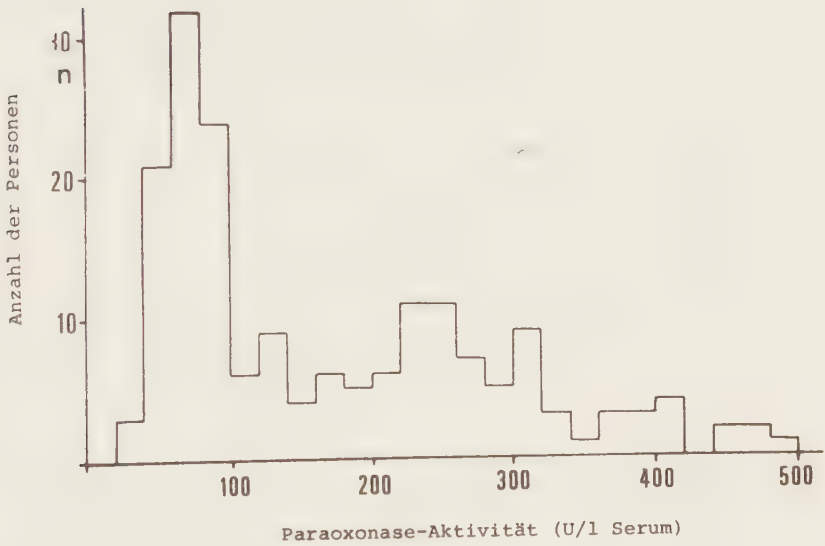
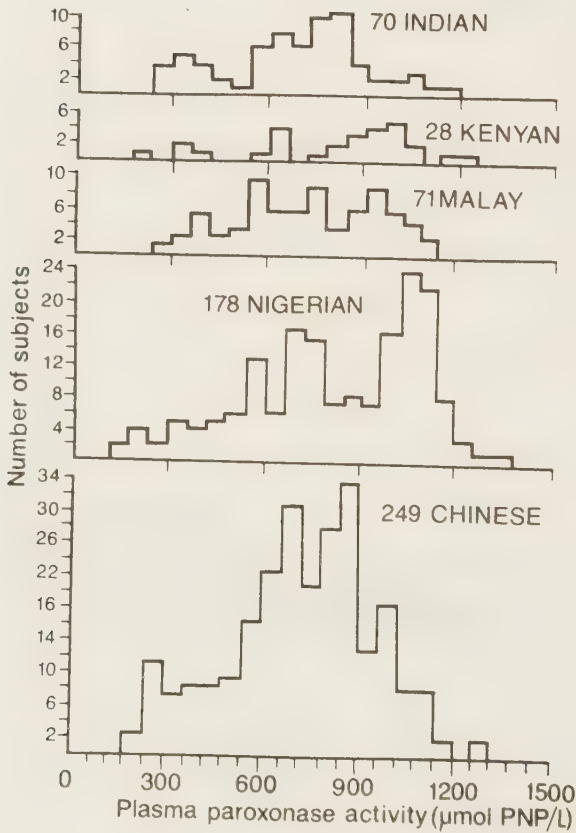


Abb. 4: Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität bei verschiedenen ethnischen Gruppen (PLAYFER et al. 1976)



PLAYFER und Mitarbeiter (1976) konnten diese Ergebnisse für ein Kollektiv britischer Probanden bestätigen. Darüberhinaus untersuchten diese Autoren auch eine Reihe anderer ethnischer Gruppen, nämlich Inder, Malaien, Nigerianer, Chinesen und Einwohner von Kenia. Von diesen wies nur die indische Probandengruppe eine ähnliche Verteilung der Serum-Paraoxonase-Aktivität auf wie die britische, bzw. westdeutsche. Bei den anderen Volksgruppen scheint nicht nur eine andersartige Verteilung der Aktivitäten vorzuliegen. Vielmehr ließ die gefundene Aktivitätsverteilung an das Vorliegen weiterer Allele denken, wie Abb.4 zeigt.

Sowohl mit spektrophotometrischen Methoden (Messung des aus Paraoxon enzymatisch abgespaltenen p-nitrophenol nach KRISCH (1968), ZECH und ZÜRCHER (1974) oder PLAYFER et al. (1976) als auch mit Verfahren, denen die Schutzwirkung auf die Serum-Cholinesterase zugrunde liegt (Anti-ChE-Technik, GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1969) wird die gesamte paraoxon-spaltende Aktivität der Serum-Proben erfaßt.

Man muß sich die Frage stellen, ob es sich hierbei um ein einziges (polymorphes) Enzym handelt, oder ob mehrere Enzyme an der Paraoxonspaltung beteiligt sind. Die Bezeichnung "Paraoxonase" ist nach der neuesten Enzymnomenklatur ein nicht empfohlener Name für die Acylesterase (EC 3.1.1.2), der als charakterisierende Reaktion die Spaltung von Phenylacetat in Phenol und Essigsäure zugeordnet wird. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973) allerdings äußerten Zweifel an dieser Zuordnung. Sie

halten aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die Paraoxonase für ein eigenständiges Enzym, nämlich eine Phosphorsäuretriesterase mit hoher Spezifität. Wahrscheinlich ist bisher nicht sorgfältig genug zwischen den nach GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. (1973) nicht identischen Enzymen, die alle der Enzymnummer EC 3.1.1.2 zugeordnet werden, unterschieden worden. Darüberhinaus gibt es in der Literatur Hinweise darauf, daß auch das paraoxon-spaltende Serumenzym nicht einheitlich ist. ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN (1959) beobachteten, daß nach Zufuhr von EDTA zu Blutproben zwecks Verhütung der Blutgerinnung die Arylesterase gehemmt wird. Über die Hemmung eines Enzyms, das wohl mit der Paraoxonase identisch ist, durch EDTA berichteten MARTON und KALOW (1960), wobei EDTA in einer Konzentration von 5×10^{-5} M die Aktivität der A-Esterase vollständig blockiert. Die durch EDTA blockierte Aktivität konnte durch Zufuhr von verschiedenen zweiwertigen Metallionen wiederhergestellt werden.

ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN (1960) sowie CHOI und FORSTER (1967a) stimmen darin überein, daß niedrige Konzentrationen von EDTA sich günstig auf die Arylesterase-Aktivität auswirken. Höhere Konzentrationen (10^{-4} Mol und mehr) aber bilden mit Calciumionen Komplexe und hemmen die Arylesterase-Aktivität (ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN 1960). Analoge Beobachtungen machten ERDÖS und BOGGS (1961) für die Hydrolyse von Paraoxon, dessen enzymatische Hydrolyse in den Seren von Schwein, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen und Schaf teilweise oder vollständig durch EDTA blockiert wurde. Sie glauben, daß mehrere Faktoren für die Hydrolyse von Paraoxon im menschlichen Serum verantwortlich sind.

1968 konnten auch SKRINJARIC-SPOLJAR und Mitarbeiter diese Vermutung früherer Autoren bestätigen. In der Cohn-Fraktion IV-1 aus menschlichem Serum fanden sie eine Paraoxonase, die durch EDTA völlig hemmbar war, in der Fraktion V eine Paraoxonase, die gegen EDTA stabil war, jedoch durch Aurintricarbonsäure gehemmt wurde.

Auch KRISCH (1968) fand eine Hemmung der menschlichen Serum-(Gesamt-) Paraoxonase durch 10^{-4} m EDTA um 47%, durch 10^{-3} m EDTA um 55%.

HECHTEL (1980) zeigte, daß alle drei Aktivitätstypen der Serumparaoxonase (nach GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979) durch EDTA in entsprechenden Konzentrationen hemmbar sind. Es ließ sich bei einer Konzentration von $6,9 \times 10^{-6}$ Mol/l EDTA im Meßansatz nach KRISCH (1968) ein schlagartiger Abfall der Aktivität der Serumparaoxonase zeigen, der ab einer Konzentration von $6,9 \times 10^{-5}$ Mol/l EDTA zu einer Restaktivität von 23,7 - 48,5 U/l führte. Ursache der Hemmung durch EDTA ist wohl eine Abhängigkeit der Aktivität des Enzyms von Ca^{2+} -Ionen.

Schon KRISCH (1968) stellte fest, daß Ca^{2+} für die Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase nötig ist. Er konnte eine Aktivitätssteigerung durch Ca^{2+} von etwa 40% zeigen.

HARTL (1979) konnte diese Aktivierbarkeit der Paraoxonase durch Ca^{2+} um etwa 40% nur zum Teil bestätigen. Lediglich die Paraoxonaseaktivität des niedrigen Typs konnte durch Zusatz von Ca^{2+} um etwa 42,5% gesteigert werden. Das Aktivitätsoptimum wurde bei $1,5 \times 10^{-2}$ M Ca^{2+}

gefunden. Weiterer Ca^{2+} -Zusatz ergab weder eine Steigerung noch eine Abnahme der Aktivität.

Das Aktivitätsoptimum des mittleren Typs lag bei $8,6 \times 10^{-3} \text{ M Ca}^{2+}$. Die Steigerungsrate bezüglich der Ausgangsaktivität betrug bis zu 8,8%. Beim Überschreiten der, für diese Gruppe optimalen Ca^{2+} -Konzentration wurde die Paraoxonaseaktivität deutlich gehemmt; parallel zur zunehmenden Ca^{2+} -Konzentration fiel die Aktivität ab, bis schließlich bei einer Konzentration von $7,2 \times 10^{-2} \text{ M Ca}^{2+}$ ein Aktivitätsverlust von 17,6% im Vergleich zum Aktivitätsoptimum auftrat.

Die Paraoxonaseaktivität des hohen Typs war durch Zusatz von Ca^{2+} überhaupt nicht zu steigern. Das Aktivitätsoptimum war identisch mit der Ausgangsaktivität. Durch steigenden Ca^{2+} -Zusatz zum Meßansatz wurde die Paraoxonaseaktivität kontinuierlich gehemmt; bei $1,8 \times 10^{-7} \text{ M Ca}^{2+}$ wurden nur noch 64,5% der Ausgangsaktivität erreicht.

2. Methode zur Bestimmung der Paraoxonase-Aktivität

Zur Bestimmung der Paraoxonase-Gesamtaktivität im Serum wurde der photometrische Test nach KRISCH (1968) angewandt, welcher die Abspaltung von p-Nitrophenol aus Paraoxon (E 600) bei pH 11.2 mißt. Der Ansatz enthielt kein Äthylenglykol, weil dieses ein Hemmstoff für die Serumparaoxonase ist.

Um den Anteil an EDTA-resistenter Aktivität zu ermitteln, wurde bei einem Teil der Seren zusätzlich die Bestimmung in Gegenwart von EDTA (10^{-3} M im verwendeten Glycinpuffer pH 11.2) durchgeführt.

a) Reagenzien

- 1) 0,1 M Glycin-NaOH-Puffer, pH = 11,2.
- 2) 0,1 M Glycin-NaOH-Puffer, pH = 11,2, mit 10^{-3} M EDTA.
- 3) E 600 Stammlösung ($1,2 \times 10^{-2}$ M E 600 in 0,1 M Tris-Puffer, pH = 8)
- 4) E 600 Gebrauchslösung
- 5) 0,9%-ige NaCl-Lösung
- 6) Tris-Puffer pH = 8,0 .

b) Herstellung der Lösungen

1) Glycin-NaOH-Puffer

7,507 g Glycin in 900 ml aqua dest lösen, mit 35% NaOH mittels pH-Meter einstellen auf pH = 11,2. Auffüllen des Puffers auf 1000 ml.

2) Glycin-NaOH-Puffer mit EDTA

0,292 g EDTA mit Glycin-NaOH-Puffer pH = 11,2 auf 1 l auffüllen. Der pH-Wert des Puffers bleibt dabei unverändert.

3) Tris-Puffer

12,114 g Tris in 900 ml aqua dest lösen, mit 0,1 n HCl mittels pH-Meter einstellen auf pH = 8,0. Auffüllen des Puffers auf 1000 ml.

4) E 600 Stammlösung

0,26 ml E 600 ad 100 ml Tris-Puffer, einige Minuten im Schliffkolben kräftig schütteln.

5) E 600 Gebrauchslösung

Verdünnung der Stammlösung 1:5 mit aqua dest.

6) Serumverdünnung

Serum 1:5 mit 0,9%-iger NaCl verdünnen.

d) Meßansatz

Alle Lösungen hatten vor der Messung eine Temperatur von 25° C.

In ein Reagenzglas wurden pipettiert:

3,3 ml Glycin-NaOH-Puffer bzw. Glycin-NaOH-Puffer
mit EDTA

0,5 ml Serumverdünnung

1,0 ml E 600 Gebrauchslösung

Nach dem Durchmischen wurde ein Teil des Reagenzglasinhalts in eine 1 cm-Küvette gegeben.

e) Messung

30 Sekunden und 180 Sekunden nach Starten der Reaktion durch die Zugabe von E 600, wurde bei der Wellenlänge 405 nm, Temperatur 25° C, die Extinktion des durch Hydrolyse freigesetzten p-Nitrophenol abgelesen. Die Probe wurde gegen den unter gleichen Bedingungen gemessenen Leerwert (mit 0,9%-iger NaCl-Lösung statt Serum) gemessen. Ausgerechnet wurde die Extinktionsdifferenz 180 Sekunden minus 30 Sekunden.

f) Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenz $E = E_{180} - E_{30}$ in nmol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycinpuffer pH = 11,2) bei 405 nm = $18,05 \times 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$ zugrunde gelegt. 10 nmol p-Nitrophenol gelöst in 1ml hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805. Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung, der Meßzeit und des Ansatzvolumens errechnet sich die Aktivität nach der Formel:

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \frac{E \times 10 \times 4,8 \times 10}{0,1805 \times 2,5} \\ &= E \times 1063 \text{ (U/l Serum)} \end{aligned}$$

g) Präzision

Die Präzision in der Serie ($n = 12$) betrug z.B. für eine Paraoxonase-Aktivität von 301 U/l VK = 1,24%.

1. Datenerkennung, -erfassung und -aufbereitung

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus verschiedenen Dissertationen, die in folgenden alphabetischer nach Populationen geordnet aufgeführt sind.

- ABESSINIER Ambulante Patienten mit verschiedenen
Hautkrankheiten aus Addis Abeba,
Äthiopien
Do-Khac, T.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.
Ngo-Manh, T.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.
- AMERIIZ.NEGEP Amerikanische Soldaten in Deutschland
Matteson, E.L.
Verteilung der Serumparaoxonase
Aktivität bei U.S. amerikanischen
Negern. Dissertation, Erlangen, in Vorb.
- FINNEN Finnen aus Oulo, Nordfinnland
Ernsing, P.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.
Koller, A.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

GRIECHEN

Griechen aus ganz Griechenland

Heimerl, J.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Müller, H.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

INDER

Inder aus Bombay und Umgebung/
Nordindien

Albrecht, M.

Serum-Paraoxonaseaktivität bei
einem indischen Kollektiv aus Bombay.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Neygandhi, D.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Fichl. W.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

INDONESIER

Indonesier aus ganz Indonesien

Ardanto, H.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Stockhausen, J.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

- ITALIENER Italiener aus Siena und Umgebung/
 Norditalien
- Krebs, B.
 Dissertation, München, in Vorb.
- Siegfried, W.
 Dissertation, München, in Vorb.
- JAPANER Japaner aus der Gegend von Osaka,
 Japan
- Omuro, O.
 Serum-Paraoxonase-Polymorphismus
 in Japan. Dissertation, Erlangen 1980
- JUGOSLAWIEN Jugoslawen aus Ljubljana
- Rosenbauer, H.
 Dissertation, Erlangen, in Vor.
- Strössenreuther, O.
 Dissertation, Erlangen, in Vorb.
- MALTESER Malteser aus ganz Malta
- Langer, Th.
 Dissertation, Erlangen, in Vorb.
- Schimmel, M.
 Dissertation, Erlangen, in Vorb.
- NIGERIANER Jbos aus dem ganzen Jboland
- Njoku, A.
 Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Mavrakis, P.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Okaraga, L.-M.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

RÄTOROMANEN Sutselvische und surmeirische Rätoromanen
aus der Schweiz

Heydenreich, M.
Dissertation, Mainz, in Vorb.

SENEGALESEN Sérér aus Tattaguine bei Fatick
Hanss, M.-E.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Mayer, Re.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Mayer, Ro.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Potthast, W.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Schönhöfer, E.
Dissertation, Erlangen, in Vorb.

TÜRKEN Türken aus der ganzen Türkei

Mayr, C.
Dissertation, München, in Vorb.

VIETNAMESEN

Vietnamesen meist chinesischer Abstammung, die in die Bundesrepublik Deutschland einwanderten

Hieronymus, Ch.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Menhofer, M.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Oberbauer, J.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Voigt, U.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

WESTDEUTSCHE

Westdeutsche aus der ganzen Bundesrepublik Deutschland

Altrock, Th.

Einfluß von 4-(Hydroxymercuri)-Benzoesäure-Natriumsalz auf die hydrolytische und enzymatische Spaltung von Paraoxon (E600, O,O-Diäthyl-O-p-Nitrophenyl-Phosphat). Dissertation, Erlangen 1981

Flügel, M.

Persönliche Mitteilung

Greiner, G.

Methode zur Bestimmung der Restaktivität der Serum-Cholinesterase (E.C.3.1.1.8.) im menschlichen Serum nach Vergiftung mit DFP. Dissertation, Erlangen 1980

Grimm, H.

Zur Gruppeneinteilung und Genetik der Paraoxonase-Aktivität im menschlichen Serum - Vergleichende Untersuchung mit zwei verschiedenen Methoden. Dissertation, Erlangen 1980

WESTDEUTSCHE

Kusterer, J.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Löffler, A.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Maier, T.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Paul, F.

Untersuchung zur Verteilung der
Serum-Arylesterase (E.C.3.1.1.2.)
bei 25 Familien mittels der photo-
metrischen Methode von Krisch.
Dissertation, Erlangen 1979

Roth, R.

Untersuchung zur Verteilung der
Serum-Arylesterase (E.C.3.1.1.2.)
-Aktivität bei 25 Familien aus dem
Raum Oberfranken mittels der photo-
metrischen Methode nach Krisch.
Dissertation, Erlangen 1979

Schenke, K.

Untersuchungen zur Korrelation der
Cholinesterase-Restaktivität nach
Vergiftung mit DFP, gemessen mit
der Anti-ChE-Technik, und der Para-
oxonase-Aktivität, gemessen nach
Krisch, im menschlichen Serum.
Dissertation, Erlangen 1981

Zeller, B.

Dissertation, Erlangen, in Vorb.

Die Daten der Probanden der einzelnen Populationen wurden zu folgenden Kollektiven zusammengefaßt:

- 1) Gesamtaktivität nicht verwandter Personen
 - a) mit Vätern und Müttern der Familienkollektive gleicher Population
 - b) ohne Väter und Mütter der Familienkollektive gleicher Population.
- 2) Gesamtaktivität von Familienmitgliedern.
- 3) Nicht-EDTA-hemmbarer Aktivität nicht verwandter Personen.
- 4) EDTA-hemmbarer Aktivität nicht verwandter Personen.

In die Kollektive wurden nur die Daten von gesunden Probanden aufgenommen, die insbesondere nicht an Stoffwechselerkrankungen oder Erkrankungen der Leber litten.

Die EDTA-hemmbarer Aktivität errechnet sich jeweils aus der Differenz der Gesamtaktivität und der nicht-EDTA-hemmbarer Aktivität (= Restaktivität).

Eine Unterscheidung von Kollektiven nicht verwandter Personen und von Familienmitgliedern ist notwendig, da zur Iteration zwei unterschiedliche Rechenverfahren angewandt werden. Es handelt sich bei der Iteration der Daten nicht verwandter Personen um eine reine Clusteranalyse und bei der Iteration der Daten von Familienmitgliedern um eine Clusteranalyse mit stochastischem Außenkriterium (siehe 4.1. Math. Modelle).

Wird nur die Iteration von Kollektiven nicht verwandter Personen durchgeführt, so umfassen diese Kollektive auch die Daten der Väter und Mütter der Familien gleicher Population.

Die Iteration von Familienkollektiven fordert für jede Familie die Daten einer Mutter, eines Vaters und mindestens eines Kindes. Einige afrikanische und indische Familienväter haben zwei Frauen, von denen dann nur eine in das Kollektiv aufgenommen werden kann und natürlich auch nur die von dieser Frau geborenen Kinder. Die Daten der zweiten Frau ergänzen das Kollektiv nicht verwandter Personen. Die Kinder dieser zweiten Frauen können jedoch nicht mehr in ein Kollektiv aufgenommen werden, da sie weder die verwandtschaftlichen Kriterien der Kollektive nicht verwandter Personen erfüllen, noch den Kollektiven von Familienmitgliedern zuzurechnen sind, da ja die Mütter dieser Kinder nicht in diese Kollektive aufgenommen werden können. Die gleiche Schwierigkeit ergibt sich bei Großfamilien, wenn also noch Großmutter oder -vater vorhanden sind. Die Daten dieser Personen können dann ebenso in keines der Kollektive einfließen.

Da auch die Iteration von Kollektiven nicht verwandter Personen zusammen mit Familienkollektiven durchgeführt wird, müssen aus den Kollektiven nicht verwandter Personen die Mütter und Väter wieder herausgenommen werden, damit deren Enzymaktivität nicht doppelt berücksichtigt ist. Dies ist der Grund für die Bildung von Kollektiven nicht verwandter Personen mit und ohne Mütter und Väter der gleichen Population.

Um eine einheitliche Struktur der Daten zu schaffen, wurden diese in nachfolgendem Erhebungsbogen erfaßt.

Datenerhebungsbogen zur statistischen Analyse der Genetik
der menschlichen Serumparaoxonase bei verschiedenen
ethnischen Gruppen

- | | | | |
|-----|---|--|-------|
| 1. | Lfd.Nr. der Doktorarbeit,
aus der die Daten ent-
nommen wurden. | <input type="text"/> <input type="text"/> | 1-2 |
| 2. | Lfd.Nr. der Familien | <input type="text"/> <input type="text"/> | 3-4 |
| 3. | Lfd.Nr. der Probanden | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 5-7 |
| | 000-499 = nicht verwandte Einzelpersonen
500-999 = Familienmitglieder | | |
| 4. | Code | <input type="text"/> | 8 |
| | 1 = nicht verwandte Einzelpersonen
2 = Vater
3 = Mutter
4 = Kind | | |
| 5. | Kinderzahl der Familie,
falls größer 1 | <input type="text"/> | 9 |
| 6. | Alter in Jahren | <input type="text"/> <input type="text"/> | 10-11 |
| 7. | Geschlecht | <input type="text"/> | 12 |
| | 1 = männlich
2 = weiblich | | |
| 8. | Gesamtaktivität der mensch-
lichen Serumparaoxonase | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 13-16 |
| 9. | Nicht EDTA hemmbare Aktivität | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | 17-19 |
| 10. | Blutgruppe ABO-System | <input type="text"/> | 20 |
| | 1 = Blutgruppe A
2 = Blutgruppe B
3 = Blutgruppe AB
4 = Blutgruppe O | | |
| 11. | Blutgruppe Rh-System | <input type="text"/> | 21 |
| | 1 = Rh-positiv (Rh)
2 = Rh-negativ (rh) | | |

Anschließend wurden die Daten auf Lochkarten übertragen, auf Richtigkeit geprüft, und in den Computer Siemens 7738 bzw. Siemens 7541 des medizinischen Fachbereichsrechners der Universität Erlangen-Nürnberg eingelesen. Auf diesen Rechenanlagen wurde auch das Iterationsverfahren durchgeführt.

Das entwickelte Rechenprogramm (HOMMEL, DUHME, DIEFGEN 1980), eignet sich zur Iteration eines 2- oder 3-Allele-Modells. Das Programm ist für interaktiven Betrieb konzipiert, damit der Benutzer während der Iterationen in den Rechengang eingreifen kann. Es steht am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof.Dr.L. Horbach) für ähnliche Fragestellungen zur Verfügung.

Die Datenbeschreibung (Mittelwert, Standardabweichung usw.), Aufstellung der Histogramme und Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurden am Fachbereichsrechner mit Hilfe des Programmpaketes STATSYS (VICTOR et al. 1973) durchgeführt. Die Korrelationsdiagramme wurden mit Hilfe des PLOT-Programms (HOMMEL 1976) aufgestellt.

Eine Datei aller in diese Arbeit eingeflossenen Daten befindet sich am Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof.Dr. H.-B. Wuermeling) bei Frau Prof.Dr.Dr. M. GELDMACHER-v.Mallinckrodt und am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof.Dr.L. Horbach).

4. Methode

4.1. Mathematische Methode

Theorie und Methode für ein 2-Allele-Modell beschreiben HOMMEL (1978) und M. GELDMACHER v. Mallinckrodt et al. (1979). Hier wird die mathematische Methode in allgemeiner Form für ein Viel-Allele-Modell mit g-Gruppen dargestellt.

Sei

$$f(\mu, \sigma^2; x) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

die Dichtefunktion der Normalverteilung mit Mittelwert μ und Varianz σ^2 .

Gegeben seien g verschiedene Gruppen.

Ausgehend von den Startwerten für die:

- a) Häufigkeiten q_i ($i = 1, 2, \dots, g$)
- b) Mittelwerte μ_i ($i = 1, 2, \dots, g$)
- c) Varianzen σ_i^2 ($i = 1, 2, \dots, g$)

erhält man für die Individuen nach der Bayes'schen Formel:

$$\begin{aligned} P_{ik} &= P(\text{Individuum } k \text{ in Gruppe } i) \\ &= \frac{q_i \cdot f(\mu_i, \sigma_i^2; x_k)}{\sum_{l=1}^g q_l \cdot f(\mu_l, \sigma_l^2; x_k)} \end{aligned}$$

Für die Familien mit der Nummer K bezeichnen wir die Meßwerte mit:

x_K : für den Vater
 y_K : für die Mutter
 $z_{K1}, \dots, z_{Kn_K}$: für die n_K Kinder

Dann erhält man:

P_{ijK} = Wahrscheinlichkeit für die K -te Familie,
 daß der Vater zur Gruppe i und die Mutter
 zur Gruppe j gehören

$$= \frac{q_{ij}}{\sum_{l=1}^g \sum_{m=1}^g q_{lm}} \quad (\text{nach Bayes})$$

wobei

$$q_{ij} = c_1 \cdot c_2 \cdot \prod_{k=1}^{n_K} \frac{1}{\sigma_1} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_1^2} (x_K - \mu_1)^2 \right\} \cdot \prod_{k=1}^{n_K} \frac{1}{\sigma_2} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_2^2} (y_K - \mu_2)^2 \right\} \cdot \prod_{k=1}^{n_K} \frac{1}{\sigma_3} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_3^2} (z_{Kk} - \mu_3)^2 \right\} \cdot f(\mu_1, \sigma_1; z_{K1}, \dots, z_{Kn_K})$$

Dabei ist c_1 die Wahrscheinlichkeit für ein Kind zur Gruppe l ($l = 1, \dots, g$) zu gehören, wenn der Vater zur Gruppe i und die Mutter zur Gruppe j gehören.

2. kann man aufgrund des gegebenen Modells berechnen:

Beispiel: Ausgehend von einem 2-Allele-Modell seien
Mutter und Vater heterozygot, dann ist
 $c_1 = 1/4$ für die homozygoten Gruppen
 $c_1 = 1/2$ für die heterozygoten Gruppen.

Dann ergibt sich:

$$P(\text{Vater in Gruppe } i) = \sum_{j=1}^g P_{ij} x_j$$

$$P(\text{Mutter in Gruppe } i) = \sum_{j=1}^g P_{ji} x_j$$

Somit kann man für Individuen und für Familieneltern
Wahrscheinlichkeiten

$$P_{iK} \quad (i = 1, 2, \dots, g; \quad K = 1, 2, \dots, N)$$

berechnen, wobei

$$N = \text{Anzahl der Individuen} + 2 \cdot \text{Anzahl der Familien}$$

Sei x_j der gemessene Wert, für Fallnummer K (Individuum bzw. Familienmitglied), der zu dem jeweiligen P_{iK} gehört.

Nun kann man neue Parameter q_i, μ_i, σ_i^2 für die g Gruppen aus P_{iK} wie folgt berechnen ($i = 1, 2, \dots, g$)

$$q_i = \frac{q_i}{N} = \frac{\sum_K P_{iK}}{N}$$

$$\mu_i = \frac{\sum_K P_{iK} x_K}{q_i} = \frac{\sum_K P_{iK} x_K}{\sum_K P_{iK}}$$

$$J_i^2 = \frac{q_i \cdot \sum_K P_{iK} (x_K - \mu_i)^2}{q_i^2 - \sum_K P_{iK}^2} = \frac{\sum_K P_{iK} \cdot \sum_K P_{iK} (x_K - \mu_i)^2}{(\sum_K P_{iK})^2 - \sum_K P_{iK}^2}$$

Diese neuen Werte können dann als Startwerte für eine neue Prozedur bzw. Iteration verwendet werden, bis die Differenzen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Iterationsschritten klein genug sind, das heißt, bis das Verfahren konvergiert. Die Konvergenz wurde als gesichert angenommen, wenn die Ergebnisse über 10 Iterationsschritte konstant blieben.

4.2. Chi-Quadrat-Test zur Prüfung der Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel

Die Hardy-Weinberg-Regel für das 2-Allele-Modell lautet:

Bei einer Genhäufigkeit zweier Allele A, a von p bzw. q ($p + q = 1$) stellt sich in der ersten Generation der Panmixie bei autosomalem Erbgang ein Verhältnis der Genotypen AA, aA, aa von $p^2 : 2pq : q^2$ her und bleibt in allen folgenden Generationen erhalten.

Zur Berechnung der theoretischen Häufigkeiten der drei Paraoxonase Typen muß die Häufigkeit p des ersten Gens geschätzt werden.

Durch das Iterationsverfahren werden q_1, q_2, q_3 ermittelt.

Schätzung von p und q :

$$\hat{p} = q_1 + \frac{q_2}{2}$$

$$\hat{q} = q_3 + \frac{q_2}{2}$$

Die Prüfgröße lautet:

$$\chi^2 = \frac{(nq_1 - n\hat{p}^2)^2}{n\hat{p}^2} + \frac{(nq_2 - 2n\hat{p}\hat{q})^2}{2n\hat{p}\hat{q}} + \frac{(nq_3 - n\hat{q}^2)^2}{n\hat{q}^2}$$

Nach CRAMÉR (1946) ist sie Chi-Quadrat verteilt mit 1 Freiheitsgrad. Der kritische der Chi-Quadrat-Verteilung mit 1 FG und der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ lautet:

$$\chi^2_{1;0,95} = 3,84$$

Die Nullhypothese (Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel) ist abzulehnen, falls die berechnete Prüfgröße χ^2 größer ist als der kritische Wert. Andernfalls kann man die Nullhypothese nicht ablehnen.

CAVALLI-SFORZA und BODMER (1971) beschreiben ein Viel-Allele-Modell.

Die Hardy-Weinberg-Regel für ein 3-Allele-Modell lautet:

Bei einer Genhäufigkeit dreier Allele A, a und α von p, q und r ($p+q+r = 1$) stellt sich in der ersten Generation der Panmixie bei autosomalem Erbgang ein Verhältnis der Genotypen AA, Aa, aa, A α , a α und $\alpha\alpha$ von

$$p^2 : 2pq : q^2 : 2pr : 2qr : r^2$$

her und bleibt in allen folgenden Generationen erhalten.

Für den Chi-Quadrat-Test zur Prüfung der Nullhypothese "Hardy-Weinberg-Regel gilt" ermittelt man durch das Iterationsverfahren q_1, q_2, q_3, q_4, q_5 und q_6 .

Schätzung von p, q und r:

$$\hat{p} = q_1 + \frac{q_2}{2} + \frac{q_4}{2}$$

$$\hat{q} = q_3 + \frac{q_2}{2} + \frac{q_5}{2}$$

$$\hat{r} = q_6 + \frac{q_4}{2} + \frac{q_5}{2}$$

Die Prüfgröße lautet:

$$\begin{aligned} \chi^2 = & \frac{(nq_1 - n\hat{p}^2)^2}{n\hat{p}^2} + \frac{(nq_2 - n2\hat{p}\hat{q})^2}{n2\hat{p}\hat{q}} + \frac{(nq_3 - n\hat{q}^2)^2}{n\hat{q}^2} + \\ & + \frac{(nq_4 - n2\hat{p}\hat{r})^2}{n2\hat{p}\hat{r}} + \frac{(nq_5 - n2\hat{q}\hat{r})^2}{n2\hat{q}\hat{r}} + \frac{(nq_6 - n\hat{r}^2)^2}{n\hat{r}^2} \end{aligned}$$

Sie ist Chi-Quadrat verteilt mit 3 Freiheitsgraden. (Nach LEDWINA, GNOT (1980) ist die Prüfgröße eines m-Allele-Modelles Chi-Quadrat verteilt mit $1/2 m (m-1)$ Freiheitsgraden). Der kritische Wert der Chi-Quadrat Verteilung mit 3FG und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ lautet:

$$\chi^2_{3;0,95} = 7,81$$

Die Nullhypothese ist abzulehnen bei einer Prüfgröße $> 7,81$.

4.3. Festlegung der Gruppengrenzen

Die Festlegung der Grenzen zwischen den 3 Gruppen der Serumparaoxonase Aktivität bei Annahme eines 2-Allele-Modells ist für die Abb. 27a-c und Abb. 29a-c notwendig.

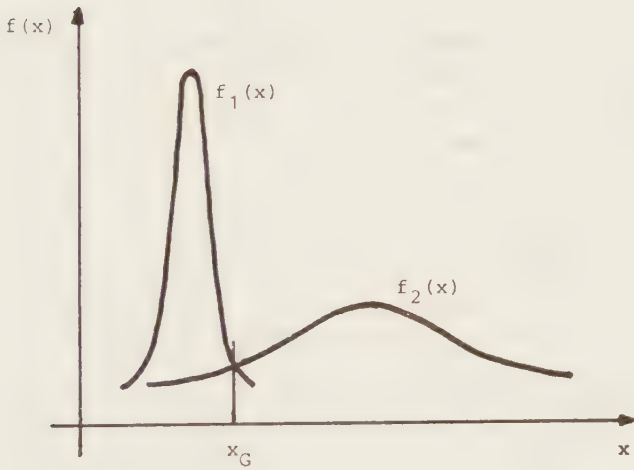
Die Grenze x_G zweier aufeinanderfolgender Gruppen i (mit dem Mittelwert $\bar{x}_i$ und der Standardabweichung s_i) und i+1 (mit dem Mittelwert $\bar{x}_{i+1}$ und der Standardabweichung s_{i+1}) erhält man durch Gleichsetzen der gewichteten Dichtefunktionen:

$$q_i \cdot f(\bar{x}_i, s_i; x_G) = q_{i+1} \cdot f(\bar{x}_{i+1}, s_{i+1}; x_G)$$

$$= q_i \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot s_i} \cdot e^{-\frac{(x_G - \bar{x}_i)^2}{2s_i^2}} = q_{i+1} \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot s_{i+1}} \cdot e^{-\frac{(x_G - \bar{x}_{i+1})^2}{2s_{i+1}^2}}$$

Zur Veranschaulichung dient folgende graphische Darstellung.

Graphische Darstellung der Dichtefunktionen zweier Normalverteilungen



4.4. Praktische Iterationsdurchführung

Zuerst wird ein Histogramm des zu untersuchenden Kollektives erstellt, wobei die Klasseneinteilung der Abszisse zu 20 U/l bei der Gesamtaktivität und der EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase und bei der nicht-EDTA-hemmbar Aktivität zu 5 U/l erfolgt. Auf der Ordinate wird die Anzahl der Personen je Klasse aufgetragen.

Das 2-Allele-Modell postuliert 2 homozygote und eine heterozygote Gruppe bei Annahme kodominanter Vererbung. Es wird festgelegt:

Gruppe 1 : AA

Gruppe 2 : Aa

Gruppe 3 : aa

Aus dem Histogramm des zu untersuchenden Kollektives werden die prozentualen Häufigkeiten $\hat{q}_1, \hat{q}_2, \hat{q}_3$, die Mittelwerte $\hat{\bar{x}}_1, \hat{\bar{x}}_2, \hat{\bar{x}}_3$ und die Varianzen $\hat{s}_1^2, \hat{s}_2^2, \hat{s}_3^2$ geschätzt. Mit diesen Schätzwerten wird das Programm gestartet. Das Iterationsverfahren wird nun solange wiederholt, bis die Differenzen zweier aufeinanderfolgender Iterationsergebnisse gegen Null konvergieren.

Das Verfahren stoppt nach jeder Iteration und kann auch mit anderen Vorgabewerten neu gestartet werden. Dies ist sinnvoll, wenn durch neue Startwerte, die den voraussichtlichen Endergebnissen näher liegen, die Zahl der Iterationen erheblich verringert werden kann, oder wenn die Iterationsgrenzwerte zunehmend größer werden.

Bleiben die Iterationsergebnisse über 10 Iterationen konstant, werden diese Ergebnisse durch eine Iteration von der anderen Seite überprüft, d.h. wurde ein Endwert berechnet, der kleiner als der Startwert war, so wird nun mit einem Startwert begonnen, der kleiner ist als der ermittelte Endwert. Ein umgekehrtes Vorgehen gilt für einen größeren Endwert.

Läßt das Histogramm auch andere Startwerte plausibel erscheinen, so werden neue Schätzwerte ermittelt und mit diesen das Verfahren wiederholt. Man kann die Prozedur abbrechen, sobald sich ein eindeutiger Trend zu den vorher ermittelten Ergebnissen herausstellt.

Das 3-Allele-Modell fordert 6 Normalverteilungen, von denen 3 den homozygot und 3 den heterozygot vererbten Enzymaktivitäten entsprechen. Es wird festgelegt:

- Gruppe 1 : AA
- Gruppe 2 : Aa
- Gruppe 3: aa
- Gruppe 4 : A χ
- Gruppe 5 : a χ
- Gruppe 6 : $\chi\chi$

Für die Iteration müssen bei Annahme eines 3-Allele-Modelles jeweils die prozentualen Häufigkeiten $\hat{q}_1, \hat{q}_2, \hat{q}_3, \hat{q}_4, \hat{q}_5, \hat{q}_6$, die Mittelwerte $\hat{x}_1, \hat{x}_2, \hat{x}_3, \hat{x}_4, \hat{x}_5, \hat{x}_6$ und die Varianzen $\hat{s}_1^2, \hat{s}_2^2, \hat{s}_3^2, \hat{s}_4^2, \hat{s}_5^2, \hat{s}_6^2$ aus dem Histogramm des zu untersuchenden Kollektives geschätzt werden. Mit diesen Schätzwerten wird das Programm gestartet. Die weitere praktische Iterationsdurchführung erfolgt analog zu der bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

Zusammenfassend sollen folgende Forderungen für Iterationsendwerte gelten:

1. Die Iterationsergebnisse müssen über 10 Iterationen konstant bleiben.
2. Die (gleichen) Iterationsergebnisse müssen aus mindestens zwei Iterationsläufen ermittelt werden, wobei ein Iterationslauf mit Schätzwerten gestartet wird, die größer als die Endwerte sind, und ein Iterationslauf mit Ausgangswerten, die kleiner als die Endwerte sind.
3. Läßt das Histogramm auch andere Startwerte plausibel erscheinen, so sollen sich die Iterationsendwerte auch aus diesen ermitteln lassen.

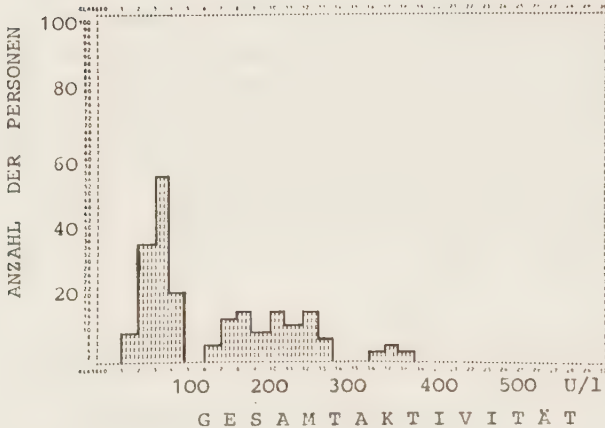
Beispiel: Iteration eines Kollektives 214 nicht verwandter Malteser bei Annahme eines 2-Allele-Modelles

Zur besseren Veranschaulichung der praktischen Iterationsdurchführung wird hier die Iteration eines Kollektives bei Annahme eines 2-Allele-Modelles gezeigt und kommentiert. Dieses Kollektiv ist als Beispiel sehr gut geeignet, da sich mit sehr wenigen Iterationen Endwerte ermitteln lassen. Die besonders scharfe Trennung der 3 Gruppen menschlicher Serumparaoxonase-Aktivität wird bereits aus dem Histogramm Abb. 5 deutlich.

Die in dem Beispiel nach nur 33 Iterationen ermittelten Werte q_i , $\bar{x}_i$, s_i^2 ($i = 1, 2, 3$) werden als die Werte angesehen, die der Verteilung der Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase eines Kollektives 214 nicht verwandter Malteser unter Annahme eines 2-Allele-Modelles zugrundeliegen.

Bei den anderen Kollektiven waren zur gleichen Prozedur meistens mehr als 250 Iterationen notwendig. Die Zahl der Iterationen erhöhte sich noch, wenn sich aus dem Histogramm nicht eindeutige Schätzwerte wie bei dem Kollektiv der Malteser ermitteln ließen und dann die Prozedur mit verschiedenen Startwerten wiederholt werden mußte. Dabei konnten jedoch fast immer eindeutige Endwerte ermittelt werden. Eine Ausnahme bildete nur das Kollektiv der Türken, für das sich sowohl bei Iteration der Gesamtaktivität als auch bei Iteration der EDTA-hemmbarer Aktivität bei Annahme eines 2-Allele-Modelles jeweils 2 verschiedene Wertesätze q_i , $\bar{x}_i$, s_i^2 ($i = 1, 2, 3$) ermitteln ließen, die über 10 Iterationen konstant blieben.

Abb. 5: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 214 Maltesern.



Erläuterung zu dem folgenden Iterationsbeispiel:

Auf der linken Seite wird jeweils der verkleinerte ab-
photographierte Computerausdruck des Iterationslaufes
dargestellt. Dabei bedeuten p die Häufigkeiten, MX die
Mittelwerte und SX die Varianzen der einzelnen Gruppen.
Die Zahlenwerte sind in Gleitkommadarstellung ausge-
druckt und sind wie folgt zu lesen:

$$\text{Beispiel: } SX = s_1^2 = 0.3000 \text{ Q} + 03 = 0,3 \cdot 10^3 = 300$$

Auf der rechten Seite werden die Iterationsergebnisse
kommentiert.

AUSGANGSWERTE

P = 0.6000q+00 0.3500q+00 0.5000q-01
 MX = 0.6700q+02 0.2200q+03 0.3800q+03
 SX = 0.3000q+03 0.2000q+04 0.1500q+04

1. ITERATION

P = 0.5601q+00 0.3984q+00 0.4147q-01
 MX = 0.6436q+02 0.2041q+03 0.3684q+03
 SX = 0.2421q+03 0.2194q+04 0.1521q+04

2. ITERATION

P = 0.5559q+00 0.4002q+00 0.4186q-01
 MX = 0.6421q+02 0.2021q+03 0.3663q+03
 SX = 0.2314q+03 0.1985q+04 0.1438q+04

3. ITERATION

P = 0.5565q+00 0.3981q+00 0.4539q-01
 MX = 0.6422q+02 0.2017q+03 0.3654q+03
 SX = 0.2315q+03 0.1892q+04 0.1422q+04

4. ITERATION

P = 0.5571q+00 0.3970q+00 0.4591q-01
 MX = 0.6423q+02 0.2017q+03 0.3650q+03
 SX = 0.2317q+03 0.1854q+04 0.1427q+04

5. ITERATION

P = 0.5573q+00 0.3966q+00 0.4611q-01
 MX = 0.6424q+02 0.2017q+03 0.3648q+03
 SX = 0.2318q+03 0.1838q+04 0.1433q+04

6. ITERATION

P = 0.5574q+00 0.3964q+00 0.4618q-01
 MX = 0.6424q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2318q+03 0.1833q+04 0.1437q+04

Ausgangswerte:

Aus dem Histogramm geschätzte Werte, mit denen das Iterationsverfahren gestartet wird.

1. Iteration:

Nach einem Iterationslauf ermittelte Werte.

5. Iteration:

Gruppe 1

$$\begin{aligned} |q_{15. \text{Iter.}} - q_{14. \text{Iter.}}| &= 0,02 \% \\ |\bar{x}_{15. \text{Iter.}} - \bar{x}_{14. \text{Iter.}}| &= 0,01 \text{ U/l} \\ |s_{15. \text{Iter.}}^2 - s_{14. \text{Iter.}}^2| &= 0,1 \end{aligned}$$

Gruppe 2

$$\begin{aligned} |q_{25. \text{Iter.}} - q_{24. \text{Iter.}}| &= 0,04 \% \\ |\bar{x}_{25. \text{Iter.}} - \bar{x}_{24. \text{Iter.}}| &= 0,0 \text{ U/l} \\ |s_{25. \text{Iter.}}^2 - s_{24. \text{Iter.}}^2| &= 16 \end{aligned}$$

Gruppe 3

$$\begin{aligned} |q_{35. \text{Iter.}} - q_{34. \text{Iter.}}| &= 0,02 \% \\ |\bar{x}_{35. \text{Iter.}} - \bar{x}_{34. \text{Iter.}}| &= 0,2 \text{ U/l} \\ |s_{35. \text{Iter.}}^2 - s_{34. \text{Iter.}}^2| &= 6 \end{aligned}$$

Gruppe 1 zeigt bereits nach fünf Iterationen ein gutes Konvergenzverhalten, bei Gruppe 2 ist dieses nur für den Mittelwert gut, während die Differenz der Varianzen der Iterationen 5 und 4 noch sehr groß ist. Das Gleiche gilt für Gruppe 3.

7. ITERATION

P = 0.5574q+00 0.3963q+00 0.4622q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1830q+04 0.1439q+04

8. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4623q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1830q+04 0.1440q+04

9. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

10. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

11. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

12. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4625q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1442q+04

13. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4625q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1442q+04

8. Iteration:

Gruppe 1

Die nach 8 Iterationen aus den Schätzwerten:

$$\hat{q}_1 = 60 \%, \hat{x}_1 = .67 \text{ U/l}, \hat{s}_1^2 = 300$$

errechneten Werte bleiben über mindestens 10 Iterationen konstant und genügt damit der 1. Forderung für Iterationsendwerte (= Konstanz über 10 Iterationen). Die 2. Forderung (= Annäherung von der anderen Seite) muß in einem neuen Iterationslauf überprüft werden.

Gruppe 2

Der Mittelwert bleibt über mehr als 10 Iterationen konstant, die relative Häufigkeit und Varianz nur über 2.

Gruppe 3

Der Mittelwert bleibt über 10 Iterationen konstant, die relative Häufigkeit und Varianz verändern sich noch mit jeder Iteration.

9. Iteration:

Gruppe 2

Die aus den Schätzwerten:

$$\hat{q}_2 = 35 \%, \hat{x}_2 = 220 \text{ U/l}, \hat{s}_2^2 = 2000$$

ermittelten Werte genügen nach 9 Iterationen der 1. Forderung für Iterationsendwerte.

12. Iteration

Gruppe 3

Die aus den Schätzwerten:

$$\hat{q}_3 = 5 \%, \hat{x}_3 = 380 \text{ U/l}, \hat{s}_3^2 = 1500$$

nach 12 Iterationen ermittelten Werte genügen der 1. Forderung für Iterationsendwerte.

14. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

15. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

16. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

17. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

18. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

19. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

20. ITERATION

$$P = 0.5575q+00 \quad 0.3963q+00 \quad 0.4625q-01$$

$$MX = 0.6425q+02 \quad 0.2017q+03 \quad 0.3647q+03$$

$$SX = 0.2319q+03 \quad 0.1829q+04 \quad 0.1442q+04$$

21. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4625q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1442q+04

AUSGANGSWERTE

P = 0.5400q+00 0.4200q+00 0.4000q-01
 MX = 0.6300q+02 0.1900q+03 0.3600q+03
 SX = 0.2300q+03 0.2900q+04 0.1400q+04

Ausgangswerte:

Die über 10 Iterationen konstanten Werte werden nun durch eine Iteration von der anderen Seite überprüft, d.h. es wird ein neuer Iterationslauf mit neuen Startwerten durchgeführt, so daß die über 10 Iterationen konstanten Werte zwischen den ursprünglichen Schätzwerten und diesen neuen Startwerten liegen.

22. ITERATION

P = 0.5464q+00 0.4119q+00 0.4167q-01
 MX = 0.6397q+02 0.2000q+03 0.3669q+03
 SX = 0.2283q+03 0.2407q+04 0.1572q+04

23. ITERATION

P = 0.5523q+00 0.4040q+00 0.4367q-01
 MX = 0.6411q+02 0.2011q+03 0.3661q+03
 SX = 0.2297q+03 0.2117q+04 0.1477q+04

24. ITERATION

P = 0.5552q+00 0.3998q+00 0.4502q-01
 MX = 0.6418q+02 0.2015q+03 0.3655q+03
 SX = 0.2309q+03 0.1954q+04 0.1441q+04

25. ITERATION

P = 0.5566q+00 0.3977q+00 0.4572q-01
 MX = 0.6422q+02 0.2016q+03 0.3651q+03
 SX = 0.2315q+03 0.1879q+04 0.1433q+04

26. ITERATION

P = 0.5571q+00 0.3969q+00 0.4602q-01
 MX = 0.6424q+02 0.2017q+03 0.3649q+03
 SX = 0.2317q+03 0.1848q+04 0.1434q+04

27. ITERATION

P = 0.5573q+00 0.3965q+00 0.4615q-01
 MX = 0.6424q+02 0.2017q+03 0.3648q+03
 SX = 0.2318q+03 0.1836q+04 0.1436q+04

28. ITERATION

P = 0.5574q+00 0.3964q+00 0.4620q-01
 MX = 0.6424q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1832q+04 0.1439q+04

29. ITERATION

P = 0.5574q+00 0.3963q+00 0.4623q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1830q+04 0.1440q+04

30. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

31. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

32. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4624q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

33. ITERATION

P = 0.5575q+00 0.3963q+00 0.4625q-01
 MX = 0.6425q+02 0.2017q+03 0.3647q+03
 SX = 0.2319q+03 0.1829q+04 0.1441q+04

30. Iteration:

Gruppe 1 und 2

Es errechnen sich wieder die Werte, die beim ersten Iterationslauf über 10 Iterationen konstant geblieben sind.

33. Iteration:

Gruppe 3

Es errechnen sich wieder die Werte, die beim ersten Iterationslauf über 10 Iterationen konstant geblieben sind.

5. Ergebnisse

5.1. Die Gesamtaktivität der menschlichen Serum- paraoxonase; Iteration bei Annahme eines 2-Allele-Modelles

5.1.1. Kollektive nicht verwandter Personen

Um möglichst große Stichproben zu erhalten, sind in den Kollektiven nicht verwandter Personen neben den Daten der Individuen auch die der Mütter und Väter gleicher Population enthalten.

Die Abbildungen 6 bis 22 zeigen die Verteilungen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität der einzelnen Kollektive. Die Klasseneinteilung erfolgt zu Klassen von 20 U/l.

Die Tabellen 1 bis 5 zeigen die Iterationsendwerte bei Annahme eines 2-Allele-Modelles. Die Kollektive sind nach aufsteigenden Chi-Quadrat Prüfgrößen geordnet. Zum Vergleich ist die Chi-Quadrat-Testgröße bei 1 Freiheitsgrad und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ jeweils in den Tabellen oben links angegeben. Zur besseren Veranschaulichung sind in den Tabellen die Standardabweichungen statt der Varianzen aufgeführt. Das Iterationsverfahren wird jedoch mit der Varianz durchgeführt. Die 1. Gruppe sei die Normalverteilung der Personen mit der kleinsten, die 2. Gruppe die der mittleren und die 3. Gruppe die der hohen Enzymaktivität.

5.1.1.1. Europide Kollektive

Untersucht wurde die menschliche Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von 154 Jugoslawen, 214 Maltesern, 152 Finnen, 118 Griechen, 424 Westdeutschen, 169 Rätormannen und 405 Italienern. Die Abbildungen 6 bis 12 zeigen die Histogramme der Verteilungen der Serum-Paraoxonase-Gesamtaktivitäten der einzelnen Populationen, Tabelle 1 die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat Prüfgrößen.

Das westdeutsche Kollektiv bestand ursprünglich aus 425 Probanden. Da es sich jedoch bei der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität eines Probanden in Höhe von 737,7 U/l möglicherweise um eine Mutation handelt, wurde das Kollektiv um diese Probe vermindert. Die Auswirkung auf die Chi-Quadrat-Prüfgröße ist erheblich: Während die Chi-Quadrat-Prüfgröße bei Iteration des Kollektives unter Einbeziehung des Mutanden 9,434 beträgt, und damit die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt) zu verwerfen ist, beträgt die Prüfgröße nur 3,0169, wenn man die Daten dieses Probanden nicht berücksichtigt, und die Nullhypothese darf nicht mehr verworfen werden.

Neben der Iteration der verschiedenen europiden Kollektive wurde noch eine Iteration eines europiden Gesamtkollektives, bestehend aus der Summe der obigen Einzelkollektive, durchgeführt. Tabelle 2 zeigt diese Iterationsergebnisse und die Chi-Quadrat Prüfgröße, Abbildung 13 die dazugehörige Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität.

Abb. 6: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 154 Jugoslawen.

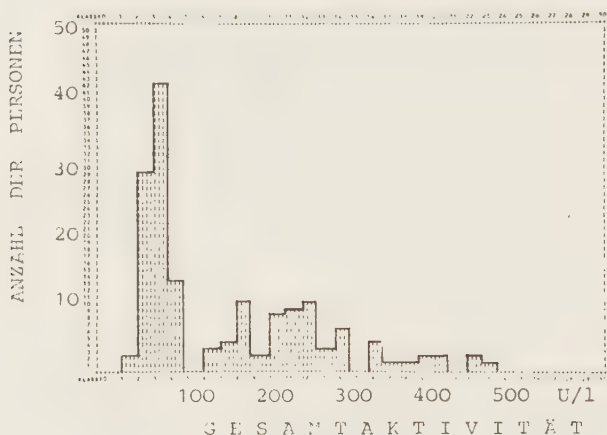


Abb. 7: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 214 Maltesern.

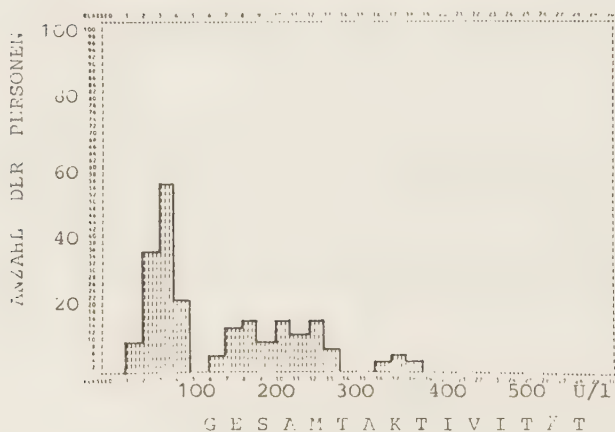


Abb. 8: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 152 Finnen.

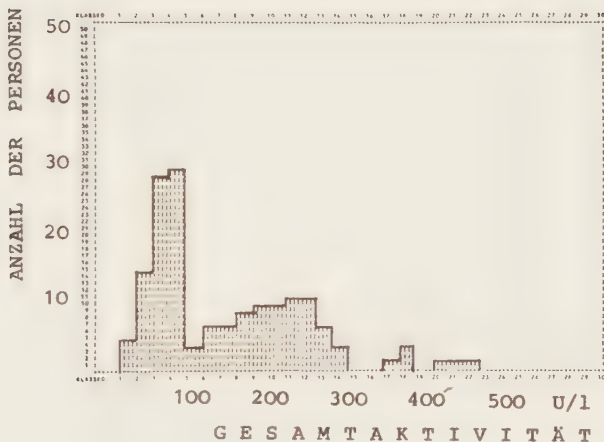


Abb. 9: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamt-
aktivität bei 118 Griechen.

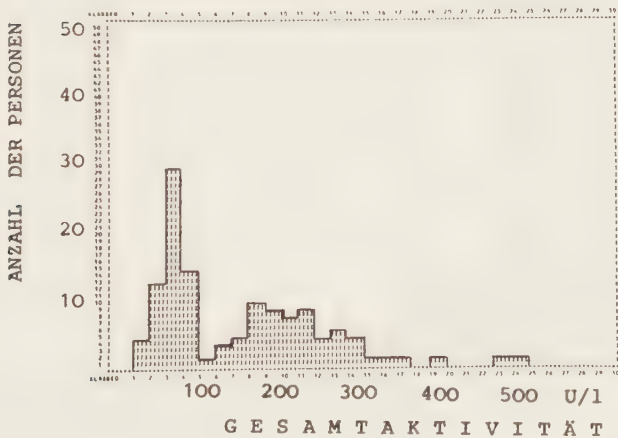


Abb. 10: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamt-
aktivität bei 424 Westdeutschen.

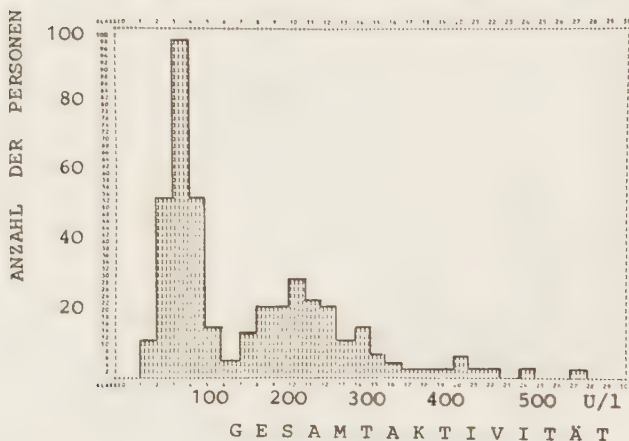


Abb. 11: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 169 Rätoromanen.

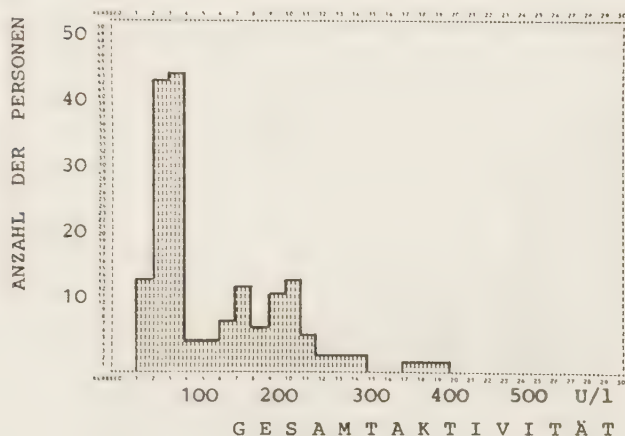
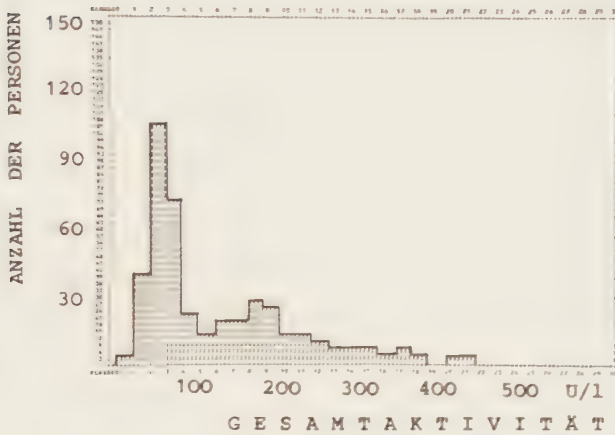


Abb. 12: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 405 Italienern.



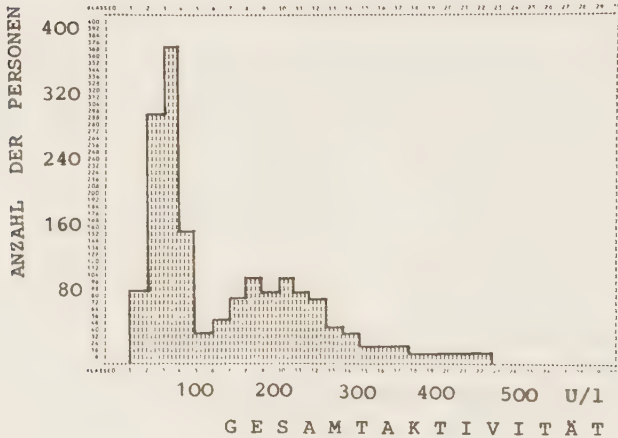
Tab. 1: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität europider
Kollektive bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	154 Jugoslawen		$\chi^2 = 0,0285$
q_i	55,28 %	37,79 %	6,93 %
$\bar{x}_i$	65,73 U/l	218,4 U/l	394,4 U/l
s_i	13,68 U/l	54,41 U/l	43,57 U/l
	214 Malteser		$\chi^2 = 1,1451$
q_i	55,75 %	39,63 %	4,62 %
$\bar{x}_i$	64,25 U/l	201,7 U/l	364,7 U/l
s_i	15,23 U/l	42,77 U/l	37,97 U/l
	152 Finnen		$\chi^2 = 2,7990$
q_i	51,05 %	44,47 %	4,48 %
$\bar{x}_i$	73,98 U/l	207,2 U/l	394,9 U/l
s_i	19,14 U/l	48,68 U/l	31,46 U/l
	118 Griechen		$\chi^2 = 2,8168$
q_i	50,13 %	45,59 %	4,28 %
$\bar{x}_i$	68,41 U/l	210,4 U/l	392,7 U/l
s_i	15,75 U/l	49,75 U/l	73,28 U/l
	424 Westdeutsche		$\chi^2 = 3,0169$
q_i	52,96 %	37,23 %	9,81 %
$\bar{x}_i$	69,67 U/l	213,9 U/l	376,7 U/l
s_i	17,76 U/l	49,84 U/l	98,45 U/l

Tab. 1: (Fortsetzung)

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$		i = 1	i = 2	i = 3
	169 Rätoromanen	$\chi^2 = 5,8761$		
q_i	57,20 %	41,07 %	1,73 %	
$\bar{x}_i$	55,79 U/l	176,0 U/l	371,3 U/l	
s_i	12,60 U/l	51,43 U/l	21,52 U/l	
	405 Italiener	$\chi^2 = 19,9733$		
q_i	54,13 %	32,45 %	13,42 %	
$\bar{x}_i$	55,15 U/l	163,7 U/l	282,5 U/l	
s_i	15,33 U/l	50,95 U/l	94,82 U/l	

Abb. 13: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 1636 Europäern.



Tab. 2: Serumparaoxonase Gesamtaktivität von 1636
Europäern bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

χ^2 (0,05) = 5,94	i = 1	i = 2	i = 3
	1636 Europäer		
	$\chi^2 = 0,6147$		
q_i	53,81 %	38,57 %	7,62 %
x_i	63,52 U/l	196,7 U/l	352,0 U/l
s_i	17,08 U/l	53,60 U/l	87,68 U/l

In allen europiden Kollektiven ist die 1. Gruppe niedriger Aktivität mit einer relativen Häufigkeit von über 50% am stärksten vertreten. Sie zeigt bei den einzelnen Populationen die geringsten Schwankungen hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung. Das Konvergenzverhalten ist gut, so daß sich ein konstantes Iterationsergebnis für diese Gruppe jeweils mit den wenigsten Iterationsschritten ermitteln läßt. Die geringen Standardabweichungen zwischen 12,6 und 19,1 U/l sprechen dafür, daß die Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten dieser Gruppe eng zusammen liegen. Auch dadurch wird die scharfe Trennung dieser Gruppe erleichtert.

Die 2. Gruppe ist mit einer relativen Häufigkeit von ungefähr 40% vertreten. Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen Populationen zeigen relativ ähnliche Werte.

Die 3. Gruppe ist fast immer mit einer relativen Häufigkeit von weniger als 10% vertreten. Bei dem italienischen Kollektiv beträgt q_3 13,42%, bei dem der Rätoromonen nur 1,73%. Die Mittelwerte liegen mit Ausnahme der des italienischen Kollektives relativ eng zusammen, während die Standardabweichungen doch erheblich variieren.

Das Konvergenzverhalten bei Iteration des italienischen Kollektives war schlecht, bei allen anderen europiden sehr gut. Die Mittelwerte der 2. und 3. Gruppe dieses Kollektives weichen deutlich von denen der anderen europiden ab. Für die Endwerte der Italiener errechnet sich auch die größte Chi-Quadrat Prüfgröße.

Abschließend kann man sagen, daß die Europäer eine stabile 1. Gruppe menschlicher Serumparaoxonase-Gesamtaktivität aufweisen, deren Normalverteilung ihr Maximum bei ungefähr 60 U/l hat und die mit über 50% an der Gesamtverteilung beteiligt ist, eine 2. Gruppe mit einem Maximum bei ca. 200 U/l und einem Anteil von 40% und eine 3. Gruppe mit einem Maximum bei ca. 370 U/l und einem Anteil von weniger als 10%.

Mit Ausnahme des italienischen und rätoromanischen Kollektives gilt für alle anderen europäischen Kollektive - einschließlich des Gesamtkollektives -, daß die Hypothese, für den Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase gelte die Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell, mit den Beobachtungsergebnissen sehr gut verträglich ist.

5.1.1.2. Mongolide Kollektive

Untersucht wurde die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von drei mongoliden Kollektiven:

100 Indonesiern, 166 Vietnamesen und 276 Japanern.

Die Abbildungen 14 bis 16 zeigen die Verteilungen der menschlichen Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten, Tabelle 3 die Iterationsergebnisse und die Chi-Quadrat-Prüfgrößen. Auf die Darstellung eines mongoliden Gesamtkollektives wird verzichtet.

Abb. 14: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 100 Indonesiern.

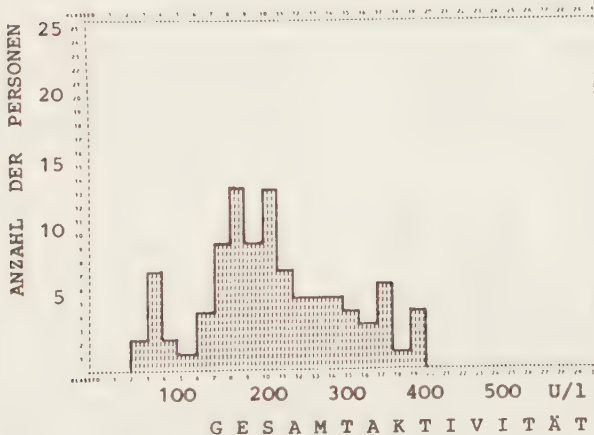


Abb. 15: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamt-
aktivität bei 166 Vietnamesen.

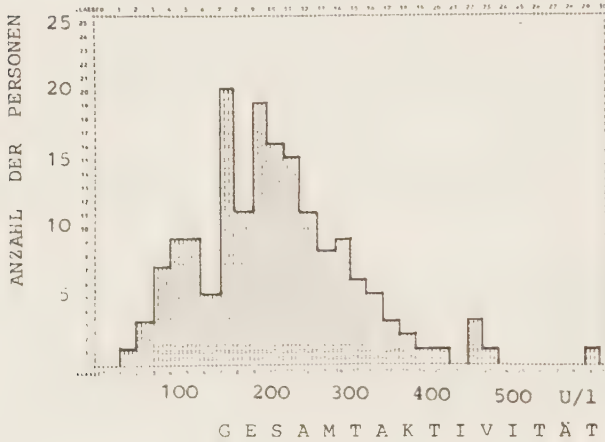
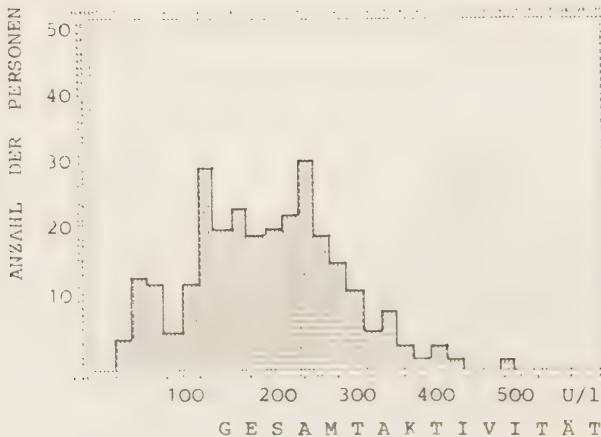


Abb. 16: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 276 Japanern.



Tab. 3: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität mongolider
Kollektive bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	100 Indonesier $\chi^2 = 5,4646$		
q_i	10,45 %	59,26 %	30,29 %
$\bar{x}_i$	72,39 U/l	185,8 U/l	313,8 U/l
s_i	9,79 U/l	39,51 U/l	48,76 U/l
	166 Vietnamesen $\chi^2 = 43,7560$		
q_i	10,01 %	75,52 %	14,47 %
$\bar{x}_i$	77,60 U/l	201,4 U/l	329,3 U/l
s_i	18,97 U/l	61,63 U/l	107,5 U/l
	276 Japaner $\chi^2 = 57,7332$		
q_i	9,26 %	15,22 %	75,52 %
$\bar{x}_i$	56,72 U/l	136,0 U/l	231,4 U/l
s_i	11,40 U/l	20,70 U/l	73,82 U/l

Die ersten Gruppen aller asiatischen Kollektive sind in Mittelwert und Standardabweichung den entsprechenden Ergebnissen der europiden Kollektive sehr ähnlich. Wiederum stellen sich konstante Iterationsergebnisse bei der 1. Gruppe am schnellsten ein, obwohl deren Anteil an der Gesamtverteilung mit weniger als 10% am geringsten ist. Dies liegt an der geringen Standardabweichung s_1 und gibt einen Hinweis auf ein konsistentes Verhalten bei rassisch unterschiedlichen Kollektiven.

Die Mittelwerte der 2. und 3. Gruppe der Vietnamesen und Indonesier zeigen Ähnlichkeit mit denen der Europäer, dagegen weichen die der Japaner stark ab.

Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen liegen alle weit im Ablehnungsbereich der Nullhypothese, daß bei Annahme eines 2-Allele-Modelles die Hardy-Weinberg-Regel gelte.

5.1.1.3. Negrider Kollektive

Untersucht wurde die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität an drei negriden Kollektiven:

147 Nigerianern, 149 Senegalesen und 112 Abessiniern.

Die Abbildungen 17 bis 19 zeigen die Verteilungen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität negrider Kollektive, Tabelle 4 die Iterationsergebnisse bei Annahme eines 2-Allele-Modelles und die Chi-Quadrat-Prüfgrößen. Auch hier wurde auf die Darstellung eines negriden Gesamtkollektives verzichtet.

Abb. 17: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 147 Nigerianern.

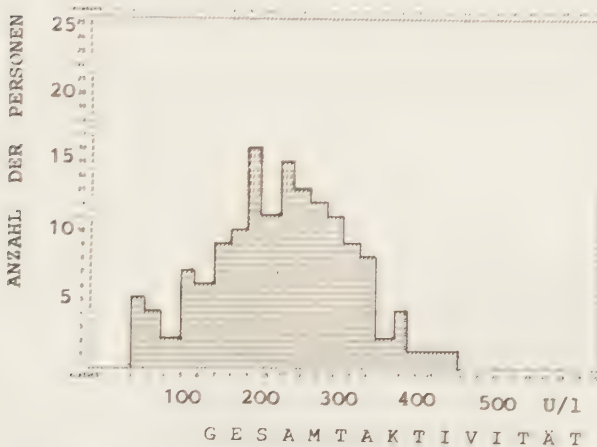


Abb. 18: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 149 Senegalesen.

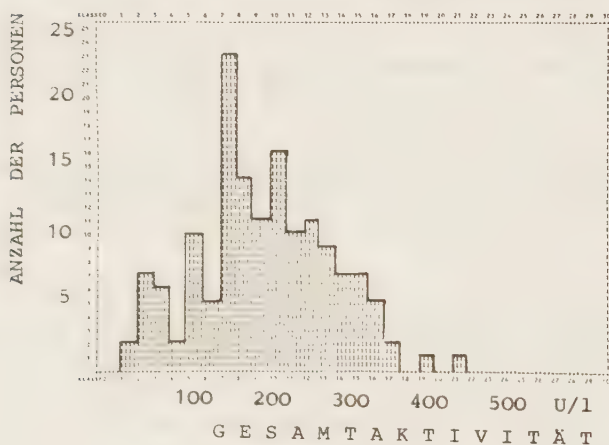
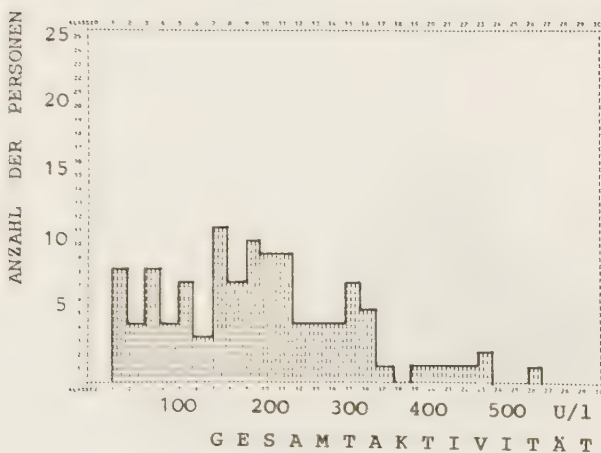


Abb. 19: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 112 Abessiniern.



Tab. 4: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität negativer
Kollektive bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	147 Nigerianer		$\chi^2 = 6,2675$
$\frac{G_1}{N_1}$	5,84 %	22,26 %	71,90 %
$\frac{X_1}{N_1}$	61,94 U/l	160,8 U/l	254,6 U/l
$\frac{S_1}{N_1}$	12,43 U/l	39,50 U/l	65,38 U/l
	149 Senegalesen		$\chi^2 = 32,9567$
$\frac{G_1}{N_1}$	6,80 %	11,71 %	81,49 %
$\frac{X_1}{N_1}$	54,67 U/l	157,0 U/l	211,8 U/l
$\frac{S_1}{N_1}$	12,03 U/l	4,33 U/l	74,89 U/l
	112 Abessinier		$\chi^2 = 37,4842$
$\frac{G_1}{N_1}$	17,04 %	77,81 %	5,15 %
$\frac{X_1}{N_1}$	58,35 U/l	207,1 U/l	455,6 U/l
$\frac{S_1}{N_1}$	24,77 U/l	78,25 U/l	42,30 U/l

Sowohl vom Histogramm als auch von den Iterationsergebnissen ähneln sich das nigerianische und senegalesische Kollektiv sehr, während das abessinische doch erheblich davon abweicht. Dieser geringe "rassische Verwandtschaftsgrad" wird vor allem in den relativen Häufigkeiten q_1 der verschiedenen Kollektive deutlich.

Die Mittelwerte der 2. und 3. Gruppe der Nigerianer und Senegalesen ähneln denen der Japaner, eventuell auch der Italiener. Das abessinische Kollektiv weist einen den Europäern ähnlichen Mittelwert in der 2. Gruppe auf, während der der 3. Gruppe relativ hoch ist.

Da die Chi-Quadrat-Prüfgrößen deutlich über der Testgröße $\chi^2_{1;0,95} = 3,84$ liegen, ist die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt) zu verwerfen.

Auch bei den negriden Rassen zeigt die 1. Gruppe sehr große Ähnlichkeit mit der der Europäer hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung, obwohl der prozentuale Anteil dieser Gruppe an der Gesamtverteilung so gering ist. Dies bestätigt erneut das konsistente Verhalten dieser Gruppe niedriger Enzymaktivität.

5.1.1.4. Sonstige Kollektive

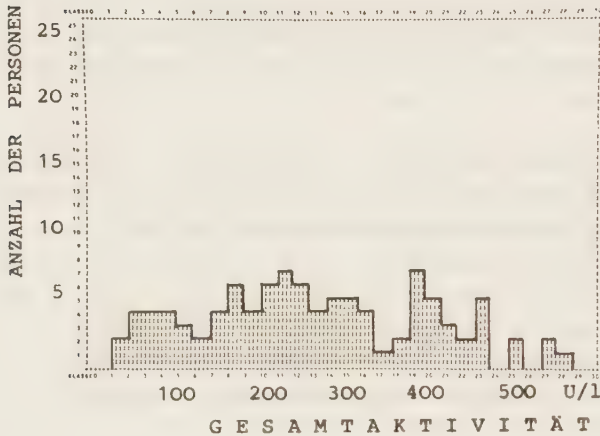
Hierunter fallen Populationen, die nicht eindeutig der europiden, mongoliden oder negriden Rasse zuzuordnen sind. Untersucht wurde die Serumparaaxonase Gesamtaktivität von 100 U.S. amerikanischen Negern, 109 Türken und 306 Indern.

Bei den Türken ließen sich 2 verschiedene Iterationsendwerte ermitteln, die jeweils der 1. und 2. Forderung für Iterationsendwerte genügen und daher beide dargestellt werden.

Die Abbildungen 20 bis 22 zeigen Verteilungen der Serumparaaxonase-Gesamtaktivitäten, die Tabellen 5 bis 7 die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat-Prüfgrößen.

U.S. amerikanische Neger

Abb. 20: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamt-
aktivität bei 100 U.S. amerik. Neger.



Tab. 5: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von 100 U.S.
amerikanischen Negern bei Annahme eines 2-Allele-
Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	100 U.S. amerikanischen Negern $\chi^2 = 0,4886$		
q_i	14,95 %	51,68 %	33,37 %
$\bar{x}_i$	70,99 U/l	224,0 U/l	421,6 U/l
s_i	25,02 U/l	63,95 U/l	69,58 U/l

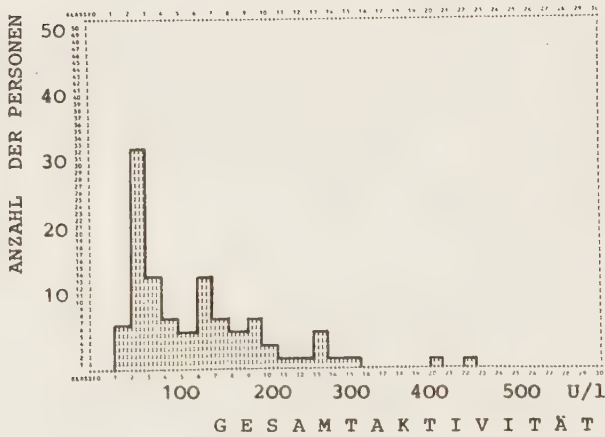
Nach dem Chi-Quadrat-Test kann die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt) nicht verworfen werden.

Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen liegen höher als bei den Europäern. Die 2. Gruppe, die bei einem 2-Allele-Modell den heterozygoten Enzymaktivitätstyp repräsentiert, ist mit über 50% an der Gesamtverteilung am stärksten beteiligt.

Die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel für das 2-Allele-Modell dürfte vermutlich zufällig zustande gekommen sein, da die amerikanischen Neger mit vielen anderen Populationen, bei denen nicht für alle das 2-Allele-Modell Gültigkeit hat, vermischt sind.

Türken

Abb. 21: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 109 Türken.



Tab. 6: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von 109 Türken bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	109 Türken Endwerte a		$\chi^2 = 2,0754$
q_i	42,54 %	40,32 %	17,14 %
$\bar{x}_i$	50,61 U/l	134,0 U/l	237,1 U/l
s_i	10,60 U/l	43,45 U/l	90,22 U/l
	109 Türken Endwerte b		$\chi^2 = 14,1626$
q_i	40,12 %	58,05 %	1,83 %
$\bar{x}_i$	51,04 U/l	151,6 U/l	422,6 U/l
s_i	9,87 U/l	65,31 U/l	17,55 U/l

Ergebnis a:

Die nahe Verwandtschaft zu den europiden Kollektiven zeigt sich in der 1. Gruppe. Ihre relative Häufigkeit q_1 ist mit 42% etwas geringer als bei den Europäern. Die Mittelwerte der 2. und 3. Gruppe erinnern an die Ergebnisse der Italiener, Japaner, evtl. auch der Nigerianer und Senegalesen. Die Chi-Quadrat Prüfgröße ist kleiner als der kritische Wert, so daß die Nullhypothese nicht verworfen werden kann.

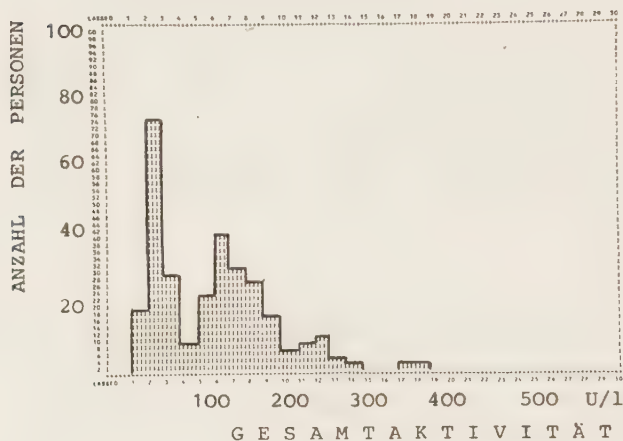
Ergebnis b:

Die Chi-Quadrat-Prüfgröße ist größer als der kritische Wert, so daß die Nullhypothese abzulehnen ist. Bei den Ergebnissen der 1. Gruppe ändert sich wenig. Sie gleicht ebenso sehr der der europiden Kollektive.

Die Doppelergebnisse kommen vermutlich dadurch zustande, daß die Klassen 17 bis 20 nicht besetzt sind, jedoch die Klassen 21 und 23. Es gibt also keine Probanden mit einer Serumparaoxonase-Gesamtaktivität zwischen 320 und 400 U/l, aber 2 Probanden mit einer Aktivität größer 400 U/l. So errechnet sich bei den Ergebnissen a eine 3. Gruppe, der diese 2 Probanden subsummiert werden, obwohl der Mittelwert der Gruppe 237,1 U/l beträgt. Die Standardabweichung muß dann entsprechend hoch sein. Bei den Ergebnissen b bilden die Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten dieser 2 Probanden eine eigene Gruppe mit einem Mittelwert von 422,6 U/l und einer kleinen Standardabweichung von 17,55 U/l. Die Standardabweichung der 2. Gruppe und auch der Mittelwert sind dann natürlich größer.

Inder

Abb. 22: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 306 Indern.



Tab. 7: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von 306 Indern bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

χ^2 (1; 0,05) = 3,84	i = 1	i = 2	i = 3
	306 Inder	$\chi^2 = 29,2723$	
q_i	37,16 %	34,28 %	28,56 %
$\bar{x}_i$	54,87 U/l	144,2 U/l	204,4 U/l
s_i	11,16 U/l	28,62 U/l	76,38 U/l

Die Nullhypothese muß für dieses Kollektiv verworfen werden, während sie bei Hinzuziehung eines Kollektives indischer Familien (siehe 5.1.3.) nicht abgelehnt werden kann. Unter 5.1.3. wird auf die Interpretation der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität der indischen Kollektive näher eingegangen.

5.1.2. Familienkollektive

In die Kollektive konnten nur "vollständige Familien" aufgenommen werden, d.h. es mußten für jede Familie die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters, der Mutter und mindestens eines Kindes vorhanden sein. Es handelt sich um eine Clusteranalyse, bei der die Daten der Kinder als stochastisches Außenkriterium Berücksichtigung finden.

5.1.2.1. Westdeutsche Familien

Die Abbildungen 21 bis 26 zeigen die Histogramme der Verteilungen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität. Tabelle 8 zeigt die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat-Prüfgrößen dreier westdeutscher Familienkollektive und eines Gesamtkollektives, das aus der Summe der 3 Familienkollektive besteht. Die Kollektive umfassen 25 Familien mit 34 Kindern, 25 Familien mit 32 Kindern und 15 Familien mit 29 Kindern, das Gesamtkollektiv entsprechend 65 Familien mit 95 Kindern.

Der Berechnung der Gruppengrenzen wurden die Iterationsergebnisse der Tabelle 1 (424 Westdeutsche) zugrundegelegt, für die man die Gültigkeit der Hardy-Wein-Regel für ein 2-Allele-Modell nicht ablehnen kann.

In Abbildung 27a bis c ist die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) der

- Kinder mit einer Gesamtaktivität von $\leq 107,6$ U/l (Abbildung 27a)
- Kinder mit einer Gesamtaktivität von $107,7 - 304,9$ U/l (Abbildung 27b)
- Kinder mit einer Gesamtaktivität von ≥ 305 U/L (Abbildung 27c)

dargestellt.

Abb. 23: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 15 westdeutschen Familien mit 29 Kindern.

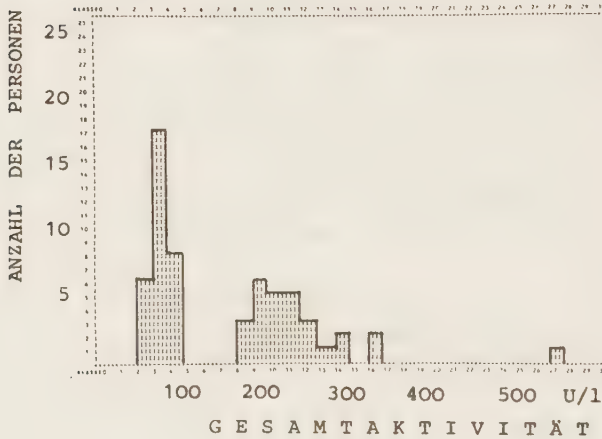


Abb. 24: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 25 westdeutschen Familien mit 32 Kindern.

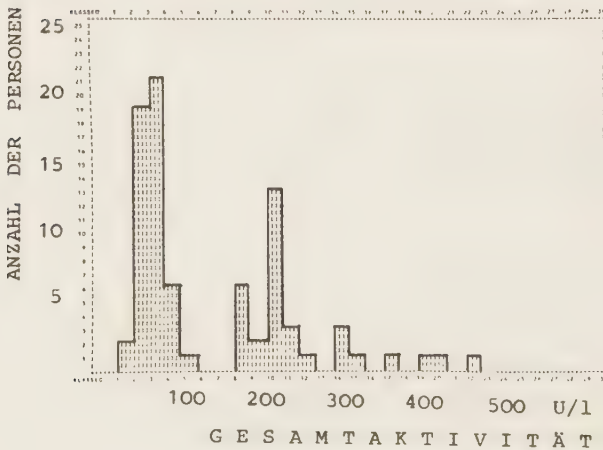


Abb. 25: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 25 westdeutschen Familien mit 34 Kindern.

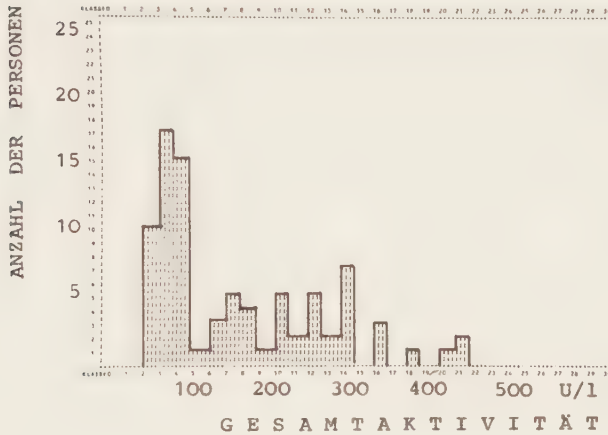
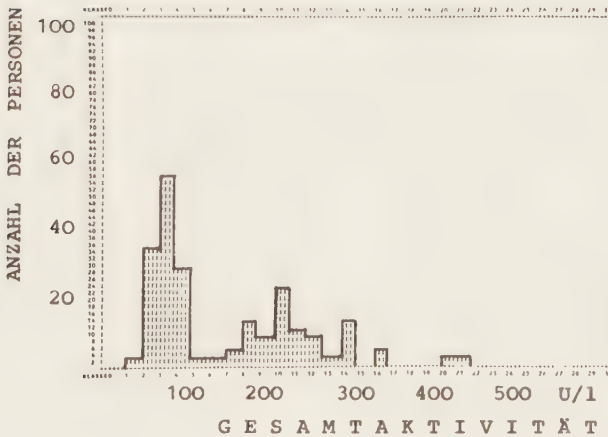


Abb. 26: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 65 westdeutschen Familien mit 95 Kindern.



Tab. 8: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität westdeutscher Familienkollektive bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	15 Familien m. 29 Kindern		$\chi^2 = 0,6394$
q_i	56,67 %	33,38 %	9,95 %
$\bar{x}_i$	68,53 U/l	214,5 U/l	315,7 U/l
s_i	10,83 U/l	28,95 U/l	11,52 U/l
	25 Familien m. 32 Kindern		$\chi^2 = 12,3976$
q_i	61,72 %	20,30 %	17,98 %
$\bar{x}_i$	61,89 U/l	197,5 U/l	254,1 U/l
s_i	13,26 U/l	21,43 U/l	127,8 U/l
	25 Familien m. 34 Kindern		$\chi^2 = 28,4736$
q_i	51,25 %	12,01 %	36,74 %
$\bar{x}_i$	68,27 U/l	168,7 U/l	224,7 U/l
s_i	12,01 U/l	40,15 U/l	78,62 U/l
	Summe der Kollektive: 65 Fam. $\chi^2 = 36,7250$		
q_i	57,69 %	20,43 %	21,89 %
$\bar{x}_i$	65,80 U/l	201,2 U/l	248,4 U/l
s_i	12,99 U/l	33,94 U/l	93,10 U/l

Abb.27a : Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von Kindern mit einer Gesamtaktivität von $\approx 107,6$ U/l bei 65 westdeutschen Familien mit 95 Kindern.

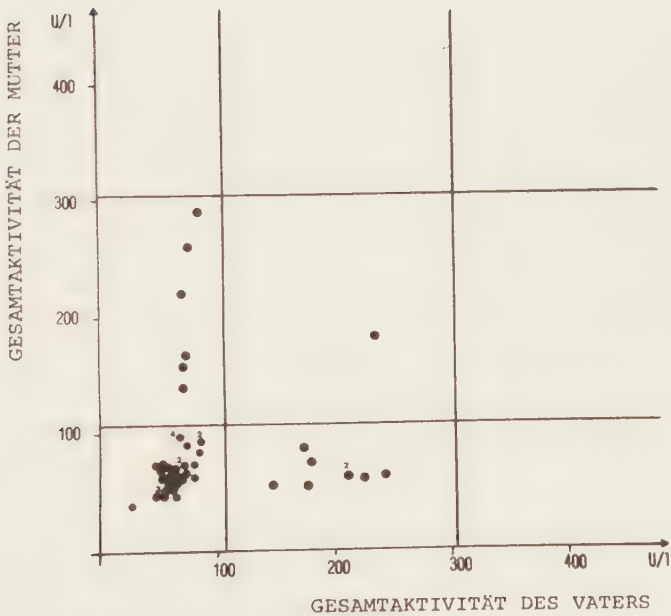
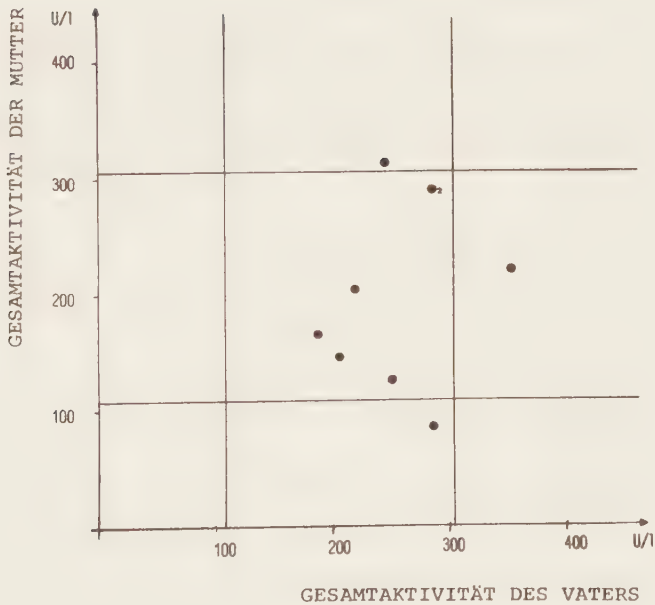


Abb.27c : Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von Kindern mit einer Gesamtaktivität von ≥ 305 U/l bei 65 westdeutschen Familien mit 95 Kindern.



Da bei der Iteration der Familienkollektive die Kinder als stochastisches Außenkriterium dienen, fließen in die Clusteranalyse nur die Daten der Väter und Mütter ein. Kollektive von nur 25 Familien sind daher zu kleine Stichproben. So fehlen in den Kollektiven "25 Familien mit 32 bzw. 34 Kindern" solche Familien, deren Mitglieder eine hohe Serumparaoxonase-Gesamtaktivität haben und damit vermutlich zur 3. Gruppe gehören. Vermutlich sind die Schwankungen der Iterationsergebnisse der 3 Familienkollektive auf das Fehlen von Probanden mit einer hohen Enzymaktivität zurückzuführen. Dies wiederum läßt sich durch den geringen Umfang der Stichprobe erklären.

Die Abbildungen 27a - c zeigen, daß die Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten der zu einer Familie gehörenden Probanden gut zu der Annahme eines 2-Allele-Modelles passen. So kommen insbesondere folgende Konstellationen nicht vor:

- Gesamtaktivität des Kindes Gruppe 1,
beider Eltern Gruppe 3
- Gesamtaktivität des Kindes Gruppe 2,
beider Eltern Gruppe 1
- Gesamtaktivität des Kindes Gruppe 2,
beider Eltern Gruppe 3
- Gesamtaktivität des Kindes Gruppe 3,
beider Eltern Gruppe 1.

Für die Abbildungen 27 a bis c wurden starre Gruppengrenzen zugrundegelegt. Da sich die Normalverteilungen der 3 Gruppen überlappen, müssen die Gruppengrenzen jedoch als fließend angesehen werden. Daher ist die genaue Zuordnung von Probanden zu den einzelnen Gruppen umso schwieriger, je näher deren Serumparaoxonase-Gesamtaktivität an den oben definierten Gruppengrenzen liegt.

Da die Interpretation der Iterationsergebnisse zu kleiner Familienkollektive schwierig ist, sollten diese Kollektive zusammen mit den Kollektiven nicht verwandter Personen gleicher Population gerechnet werden (siehe 5.1.3.).

5.1.2.2. Indische Familien

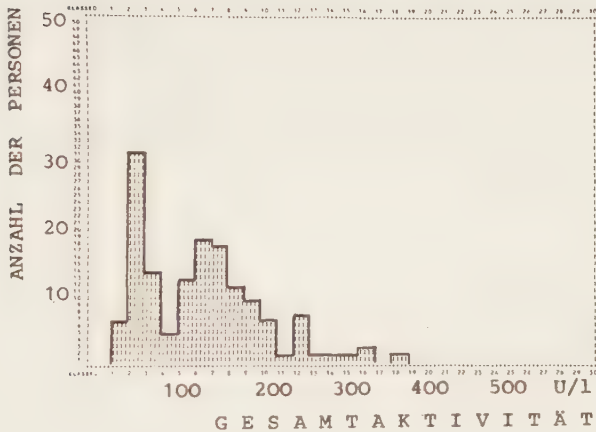
Die gleichen Untersuchungen wurden für ein Kollektiv von 44 indischen Familien mit 53 Kindern durchgeführt. Abbildung 28 zeigt das Histogramm der Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität und Abbildung 29a bis c die Enzymaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von

- Kindern mit einer Gesamtaktivität von $\leq 84,1$ U/l (Abbildung 29a)
- Kindern mit einer Gesamtaktivität von $84,2 - 194$ U/l (Abbildung 29b)
- Kindern mit einer Gesamtaktivität von $\geq 194,1$ U/l (Abbildung 29c).

Tabelle 9 stellt die Iterationsergebnisse und die Chi-Quadrat-Prüfgröße dar.

Der Berechnung der Gruppengrenzen wurden die Iterationsergebnisse der Tabelle 9 zugrundegelegt, für die man die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell nicht ablehnen kann.

Abb. 28: Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 44 indischen Familien mit 53 Kindern.



Tab. 9: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von 44 indischen Familien bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	44 Familien m. 53 Kindern		$\chi^2 = 1,4651$
q_i	32,19 %	54,45 %	13,36 %
$\bar{x}_i$	52,30 U/l	144,8 U/l	264,7 U/l
s_i	10,09 U/l	29,56 U/l	42,37 U/l

Abb.29a : Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von Kindern mit einer Gesamtaktivität von $\leq 84,1$ U/l bei 44 indischen Familien mit 53 Kindern.

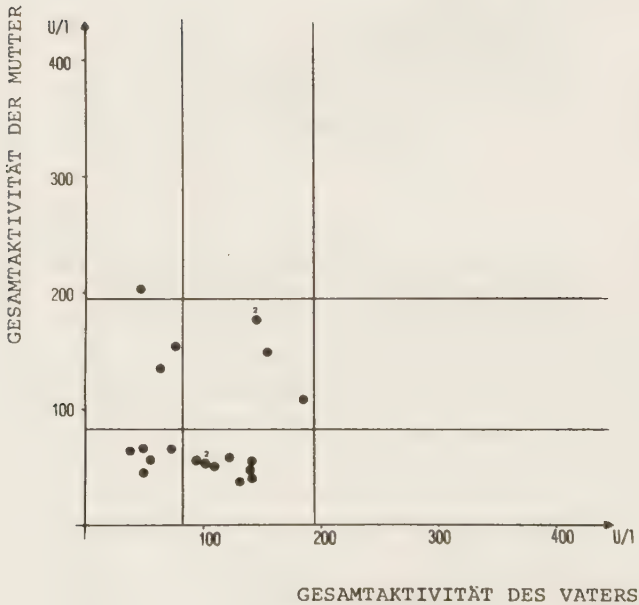


Abb. 29b: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von Kindern mit einer Gesamtaktivität von 84,2 - 194 U/l bei 44 indischen Familien mit 53 Kindern.

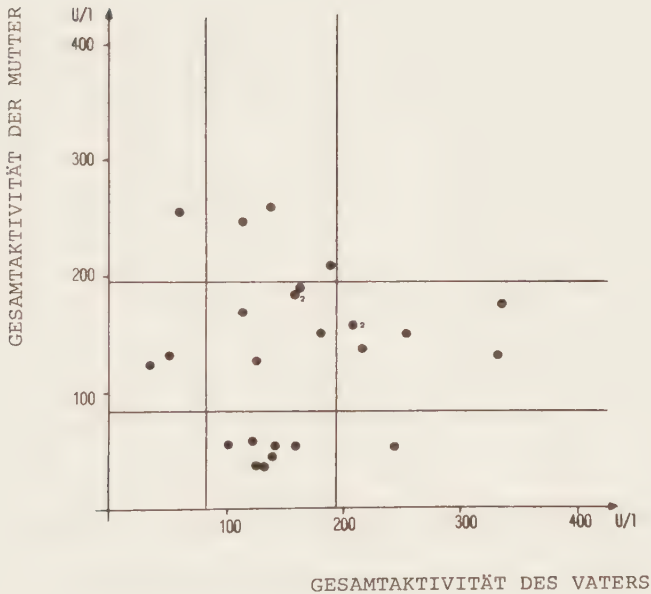
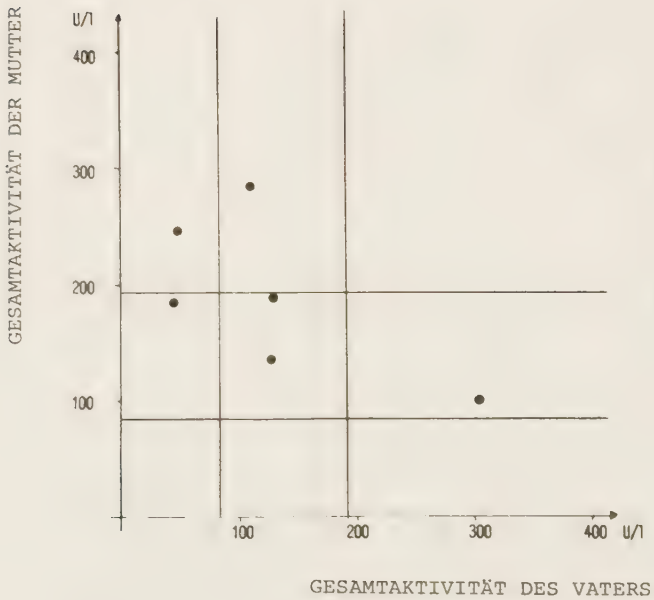


Abb. 29c: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität des Vaters (Abszisse) und der Mutter (Ordinate) von Kindern mit einer Gesamtaktivität von $\geq 194,1$ U/l bei 44 indischen Familien mit 53 Kindern.



Nach dem Chi-Quadrat-Test kann die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel, für den Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase-Gesamtaktivität gelte ein 2-Allele-Modell nicht verworfen werden. Dies kann für das Kollektiv nicht verwandter Inder nicht gesagt werden, da die Chi-Quadrat-Prüfgröße größer als der kritische Wert ist.

Unter 5.1.3. sind in Tabelle 10 die Ergebnisse bei Iteration des Kollektives indischer Familien zusammen mit 218 nicht verwandter Inder aufgeführt.

Für die Abbildungen 29 a bis c gilt das gleiche wie für die Abbildungen 27 a bis c. Es zeigt sich auch für die indischen Familien, daß die Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten der zu einer Familie gehörenden Probanden gut mit der Annahme eines 2-Allele-Modelles verträglich sind.

5.1.3. Kollektive bestehend aus Familien und nicht
verwandten Personen gleicher Population

Untersucht wurde die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität
von

- 294 nicht verwandten Westdeutschen und
65 westdeutschen Familien mit 95 Kindern
- 93 nicht verwandten Nigerianern und 27
nigerianischen Familien mit 31 Kindern
- 81 nicht verwandten Senegalesen und 34
senegalesischen Familien mit 34 Kindern
- 218 nicht verwandten Indern und 44 indischen
Familien mit 53 Kindern.

Die Daten der nicht verwandten Personen gehen im Sinne
einer Clusteranalyse in das Iterationsverfahren ein,
während bei den Familien die Kinder als stochastisches
Außenkriterium dienen. Die Kollektive nicht verwandter
Personen, die im Kapitel 5.1.1. besprochen wurden,
mußten um die Daten der Mütter und Väter der Familien-
kollektive gleicher Population gekürzt werden, um die-
se nicht doppelt zu berücksichtigen.

Die Abbildungen 10, 17, 18 und 21 zeigen die Vertei-
lungen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität der Pro-
banden der Kollektive bestehend aus Familien und nicht
verwandten Personen, da ja die Kinder nicht berück-

sichtigt werden dürfen, weil sie lediglich als stochastisches Außenkriterium dienen, alle anderen Personen einschließlich der Mütter und Väter der Familienkollektive jedoch enthalten sind. Tabelle 10 zeigt die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat-Prüfgrößen.

Es läßt sich hiermit jedoch nicht entscheiden, welche der beiden Methoden eine bessere Gruppentrennung liefert. Simulationsuntersuchungen - allerdings unter Annahme einer idealen Normalverteilung, was hier sicher nicht gegeben ist - haben gezeigt, daß ein Verhältnis Familien zu Einzelwerten von 50 zu 200 am günstigsten ist (HOMMEL 1978).

Tab. 10: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von Kollektiven nicht verwandter Personen und Familien jeweils gleicher Population bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	218 n.v. Inder u. 44 Fam.		$\chi^2 = 1,1154$
q_i	38,58 %	44,73 %	16,69 %
$\bar{x}_i$	54,78 U/l	146,9 U/l	248,0 U/l
s_i	12,07 U/l	31,76 U/l	59,99 U/l
	93 n.v. Nigerianer u. 27 Fam.		$\chi^2 = 8,5353$
q_i	6,29 %	21,42 %	72,29 %
$\bar{x}_i$	62,96 U/l	156,0 U/l	256,1 U/l
s_i	13,08 U/l	35,44 U/l	63,16 U/l
	81 n.v. Senegalesen u. 34 Fam.		$\chi^2 = 20,1975$
q_i	4,59 %	11,93 %	83,48 %
$\bar{x}_i$	56,11 U/l	155,8 U/l	207,9 U/l
s_i	6,41 U/l	5,36 U/l	78,22 U/l
	294 n.v. Deutsche u. 65 Fam.		$\chi^2 = 35,4414$
q_i	52,06 %	31,14 %	16,80 %
$\bar{x}_i$	69,41 U/l	210,9 U/l	322,4 U/l
s_i	17,40 U/l	44,27 U/l	126,5 U/l

Die Ergebnisse bei Iteration von Familien und nicht verwandten Personen brachte keine entscheidende Verbesserung. Im Wesentlichen bestätigen sich die Ergebnisse für nicht verwandte Personen der gleichen Populationen. Dies spricht für die Güte dieser Ergebnisse. Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen des westdeutschen und nigerianischen Kollektives vergrößern sich, die des senegalesischen und indischen verkleinern sich.

Interessant erscheinen die Ergebnisse der indischen Kollektive. Während für die Iterationsergebnisse des Kollektives nicht verwandter Inder die Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell deutlich abzulehnen ist, kann sie für das Kollektiv von 44 indischen Familien nicht verworfen werden, da die Chi-Quadrat-Prüfgröße 1,4651 beträgt. Die Chi-Quadrat-Prüfgröße verringert sich weiter bei Iteration der nicht verwandten Inder zusammen mit den Familien. Die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell kann nicht mehr verworfen werden.

Für das westdeutsche Kollektiv trat der umgekehrte Fall ein. Es muß bei Berücksichtigung der Familienkollektive die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel verworfen werden. Auf die mit dem westdeutschen Familienkollektiv verbundene Schwierigkeit wurde unter 5.1.2.1. eingegangen.

Ein weiterer Vergleich von Iterationsergebnissen mit und ohne Familienkollektiven wäre wünschenswert.

5.2. Die nicht-EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase

Untersucht wurde die nicht-EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase von 109 Türken, 147 Nigerianern, 214 Maltesern, 118 Griechen, 149 Jugoslawen, 100 Indonesiern, 112 Abessinern und 152 Finnen.

Die Abbildungen 30 bis 37 stellen die Verteilungen der nicht-EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase dar. Die Klasseneinteilung erfolgt zu 5 U/l.

Tabelle 11 zeigt Mittelwert, Standardabweichung, minimalen und maximalen Wert für jedes Kollektiv geordnet nach aufsteigenden Mittelwerten. Tabelle 12 gibt die Korrelationskoeffizienten r als Maß für den linearen Zusammenhang der Variablen Gesamtaktivität und nicht-EDTA-hemmbarer Aktivität an.

Abb. 30: Verteilung der nicht -EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 109 Türken.

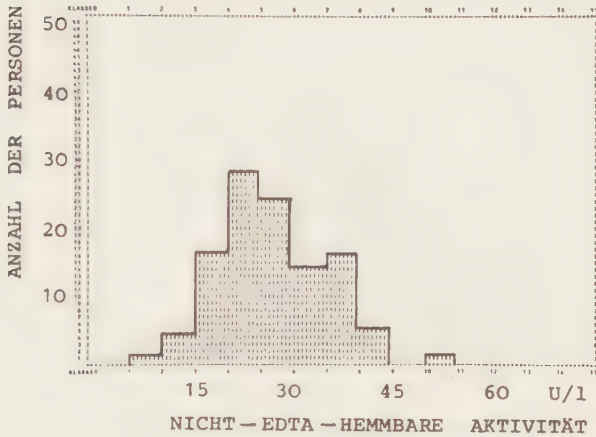


Abb. 31: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 147 Nigerianern.

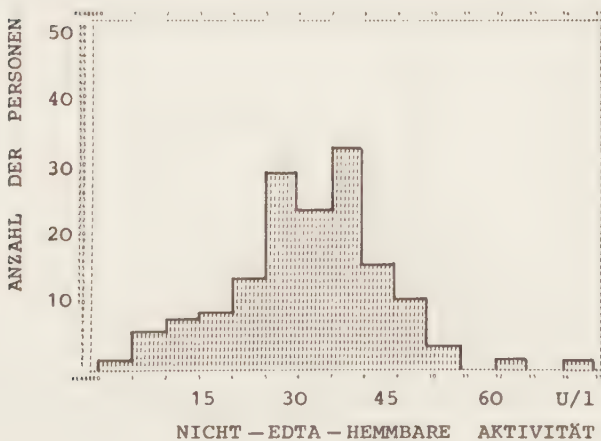


Abb. 22: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 214 Maltesern.

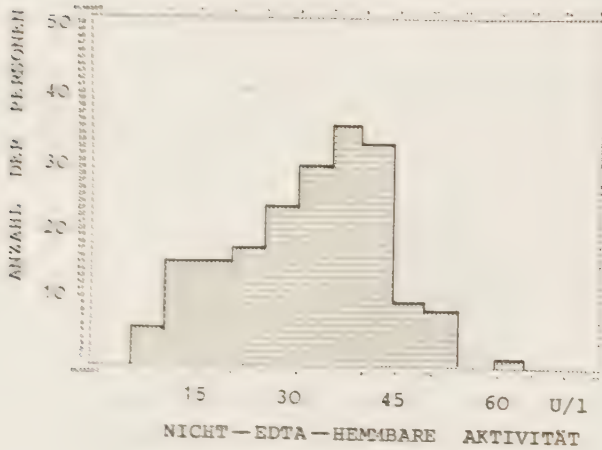


Abb. 23: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 118 Griechen.

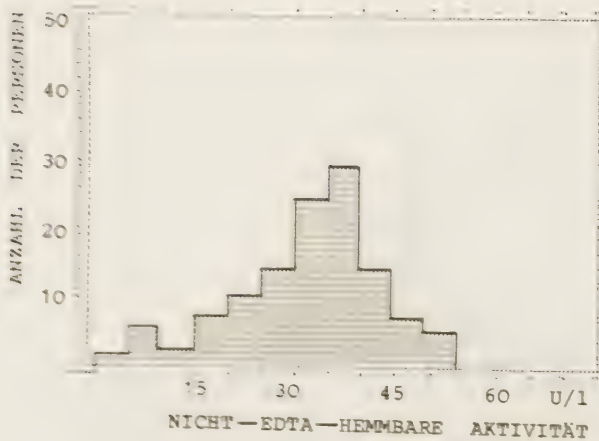


Abb. 34: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 154 Jugoslawen.

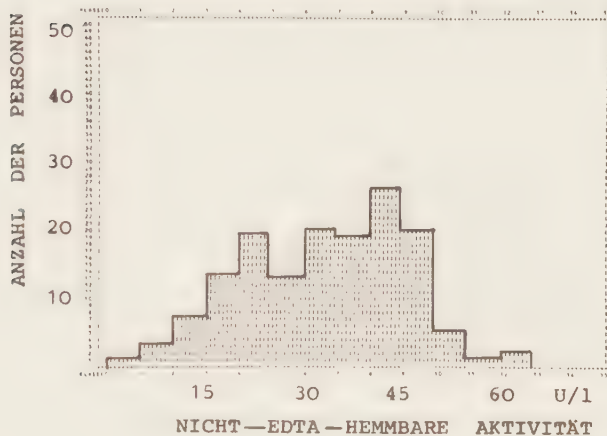


Abb. 35: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 100 Indonesiern.

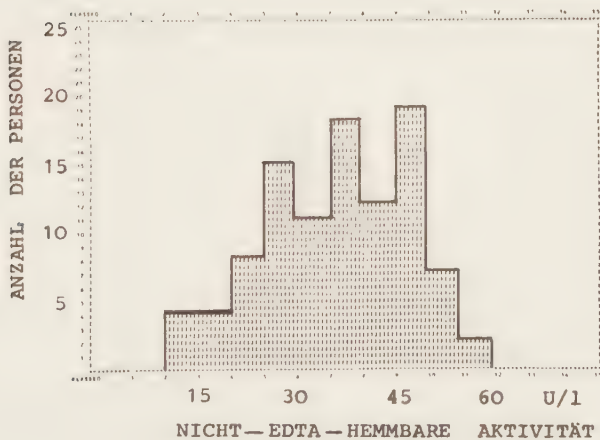


Abb. 36: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 112 Abessiniern.

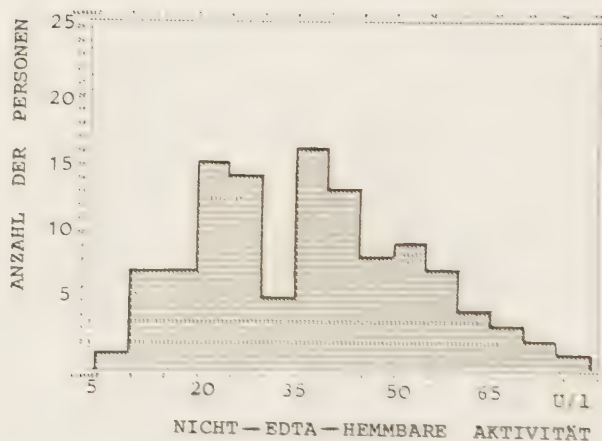
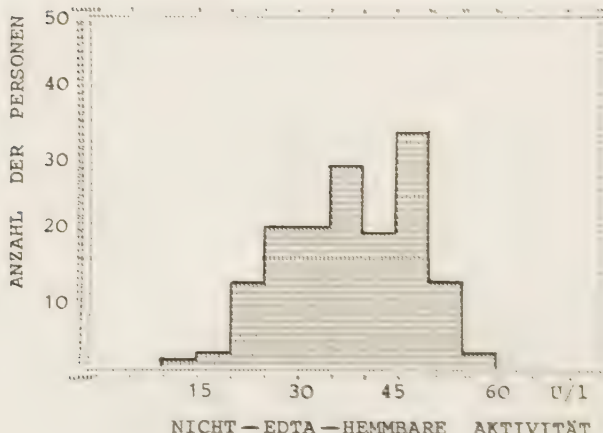


Abb. 37: Verteilung der nicht-EDTA-hemmbaren
Aktivität bei 152 Finnen.



Tab. 11: Parameter der Verteilung der nicht-EDTA-hemm-
baren Serumparaoxonaseaktivität.

Kollektiv	Mittelwert (U/l)	Stand.Abw. (U/l)	Min.Wert (U/l)	Max.Wert (U/l)
109 Türken	27,02	8,13	9,0	51,0
147 Nigerianer	31,73	11,15	4,7	73,9
214 Malteser	31,83	11,46	7,4	61,1
118 Griechen	32,66	10,49	4,8	52,1
149 Jugoslawen	33,52	12,32	4,6	64,8
100 Indonesier	36,26	11,10	10,1	57,4
112 Abessinier	37,30	16,15	6,4	76,5
152 Finnen	37,89	9,46	13,0	56,0

Tab. 12: Korrelationskoeffizient r zwischen Serum-
paraoxonase-Gesamtaktivität und nicht-EDTA-
hemmbarer Aktivität.

Kollektiv:	r
109 Türken	0,1507
147 Nigerianer	0,0692
214 Malteser	0,1657
118 Griechen	0,1410
149 Jugoslawen	0,0010
100 Indonesier	0,2149
112 Abessinier	0,3978
152 Finnen	0,2650

Die Aktivität der nicht-EDTA-hemmbareren Serumpa-
roxonase liegt bei den untersuchten Kollektiven
(149 Jugoslawen, 214 Malteser, 100 Indonesier,
152 Finnen, 109 Türken, 118 Griechen, 147 Nigerianer,
112 Abessinier) zwischen 4,6 und 76,5 U/l, der Mittel-
wert zwischen 27,02 und 37,89 U/l. Alle Histogramme
zeigen in etwa eine angenäherte Normalverteilung.

Obwohl es sich bei den genannten Kollektiven um solche
aus dem europäischen, asiatischen und afrikanischen
Bereich handelt, sind sich die Verteilungen außerordent-
lich ähnlich.

Der lineare Zusammenhang zwischen der Paraoxonase-Gesamt-
aktivität und der nicht-EDTA-hemmbareren Aktivität ist
- wenn überhaupt - nur sehr gering.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß im
menschlichen Serum 2 verschiedene Enzyme, ein EDTA-
hemmbares und ein nicht-EDTA-hemmbares, Paraoxon
hydrolysieren. Nur das EDTA-hemmbare Enzym weist bei
Europäern einen genetisch bedingten Polymorphismus
auf, der einem 2-Allele-Modell folgt.

5.3. Die EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen
Serumparaoxonase
Iteration bei Annahme eines 2-Allele-Modelles

Die EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase errechnet sich aus der Differenz Gesamtaktivität und nicht-EDTA-hemmbarer Aktivität.

Bisher wurde mit der Gesamtaktivität gerechnet. Von der Annahme ausgehend, daß lediglich die mit EDTA-hemmbar Aktivität genetisch einem 2-Allele-Modell folgt, wäre es korrekter, die nicht-EDTA-hemmbar Aktivität jeweils abzuziehen. Da jedoch die nicht-EDTA-hemmbar Aktivität von der Gesamtaktivität weitgehend unabhängig ist (siehe Tabelle 12), nahmen wir an, daß es zulässig sei, mit der Gesamtaktivität zu rechnen. Dies galt es zu überprüfen.

Untersucht wurde die EDTA-hemmbar Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase bei 149 Jugoslawen, 214 Maltesern, 100 Indonesiern, 152 Finnen, 109 Türken, 118 Griechen, 147 Nigerianern und 112 Abessiniern. Es handelt sich um dieselben Kollektive wie bei Iteration der Gesamtaktivität in 5.1., lediglich das jugoslawische Kollektiv mußte um die Daten von 5 Probanden gekürzt werden, da für diese nicht die nicht-EDTA-hemmbar Aktivität ermittelt worden war.

Tabelle 13 gibt die Korrelationskoeffizienten r für die beiden Variablen Gesamtaktivität und EDTA-hemm-bare Aktivität an, Tabelle 14 die für die Variablen hemmbare und nicht-EDTA-hemm-bare Aktivität.

Die quantitativen Merkmale seien X die Gesamtaktivität und Y die EDTA-hemm-bare Aktivität und somit ist $(x_1, y_1, \dots, (x_n, y_n)$ eine zweidimensionale Stichprobe von X und Y . Die Wertepaare der Stichprobe sind nach Populationen geordnet als Korrelationsdiagramme in den Abbildungen 38 bis 45 dargestellt und veranschaulichen den guten linearen Zusammenhang.

Die Abbildungen 46 bis 53 zeigen die Verteilungen der EDTA-hemm-baren Aktivität der menschlichen Serumparaoxonase der untersuchten Kollektive. Tabelle 15 zeigt die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat-Prüfgrößen. Die Klasseneinteilung erfolgt zu 20 U/l.

Tab. 13: Korrelationskoeffizient r zwischen Serumpara-
oxonase-Gesamtaktivität und EDTA-hemmbarer
Aktivität.

Kollektiv:	r
112 Abessinier	0,9897
147 Nigerianer	0,9918
214 Malteser	0,9920
100 Indonesier	0,9925
149 Jugoslawen	0,9934
118 Griechen	0,9939
152 Finnen	0,9948
109 Türken	0,9951

Tab. 14: Korrelationskoeffizient r zwischen EDTA-hemm-
barer und nicht-EDTA-hemmbarer Aktivität.

Kollektiv:	r
112 Abessinier	0,2624
147 Nigerianer	0,0814
214 Malteser	0,0342
100 Indonesier	0,3327
149 Jugoslawen	0,1157
118 Griechen	0,0311
152 Finnen	0,1659
109 Türken	0,0521

Abb. 38: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 112 Abessiniern

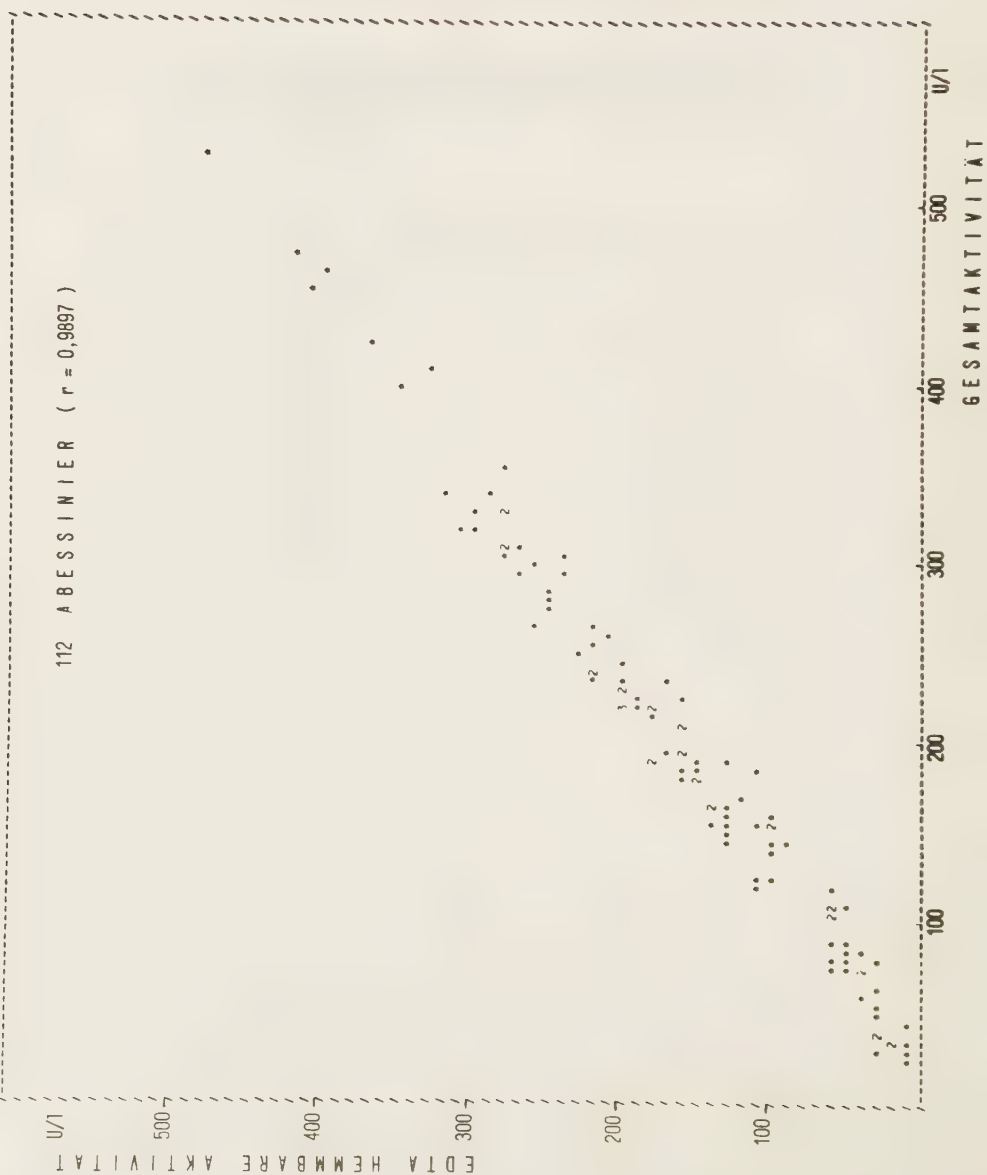


Abb. 39: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 147 Nigerianern

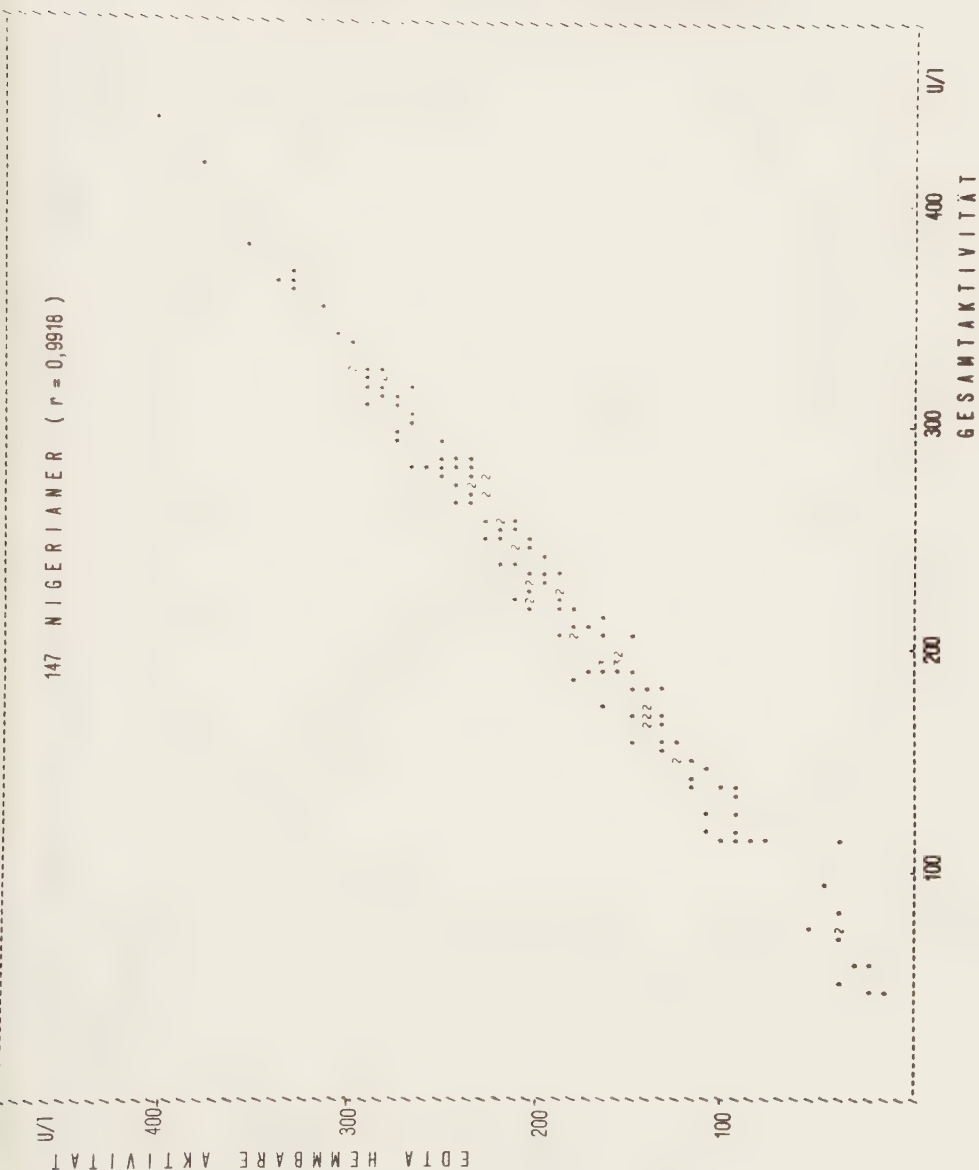


Abb. 40: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 214 Maltesern

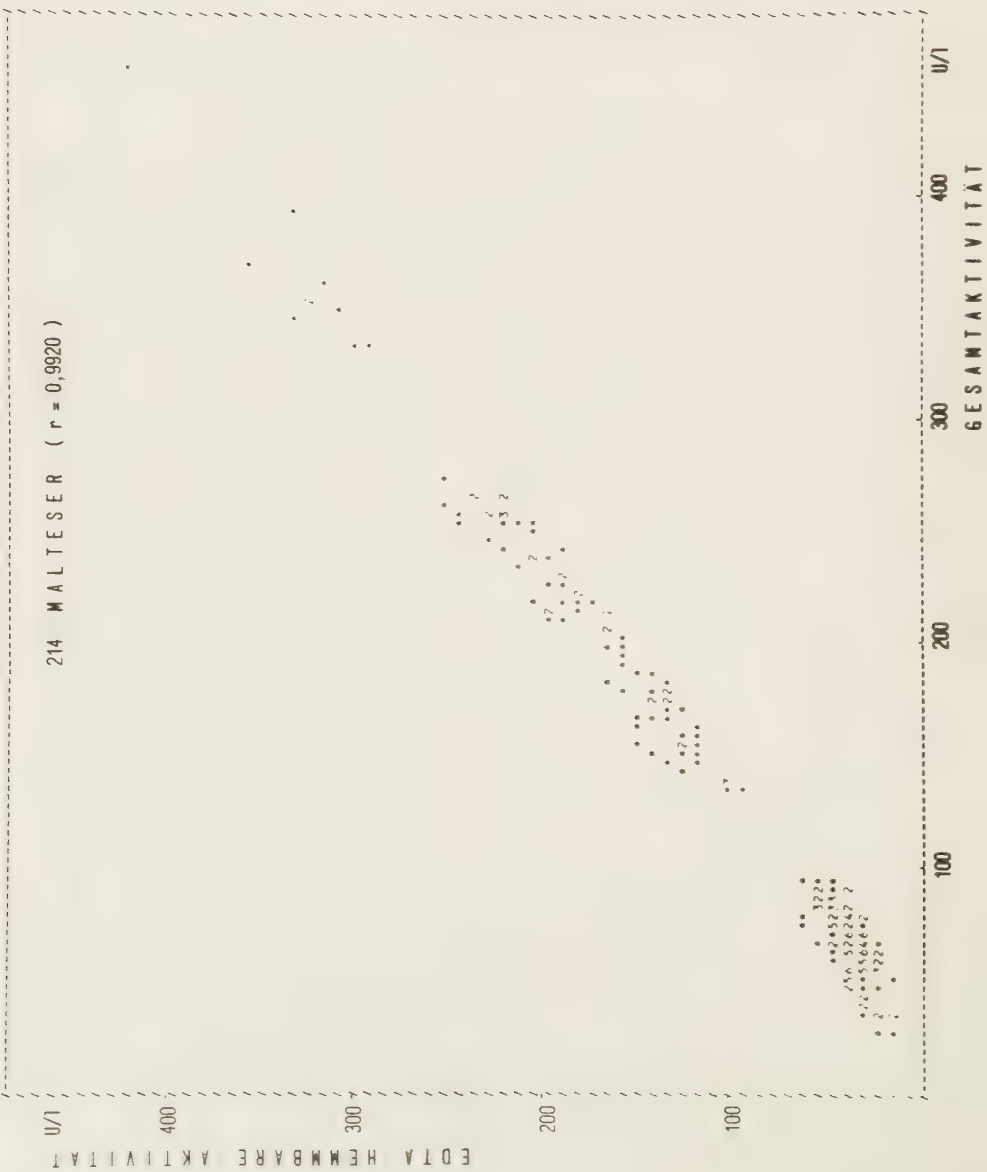


Abb. 41: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 100 Indonesiern



Abb. 44: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 152 Finnen



Abb. 45: Korrelationsdiagramm Gesamtaktivität und
EDTA-hemmbarer Aktivität bei 109 Türken

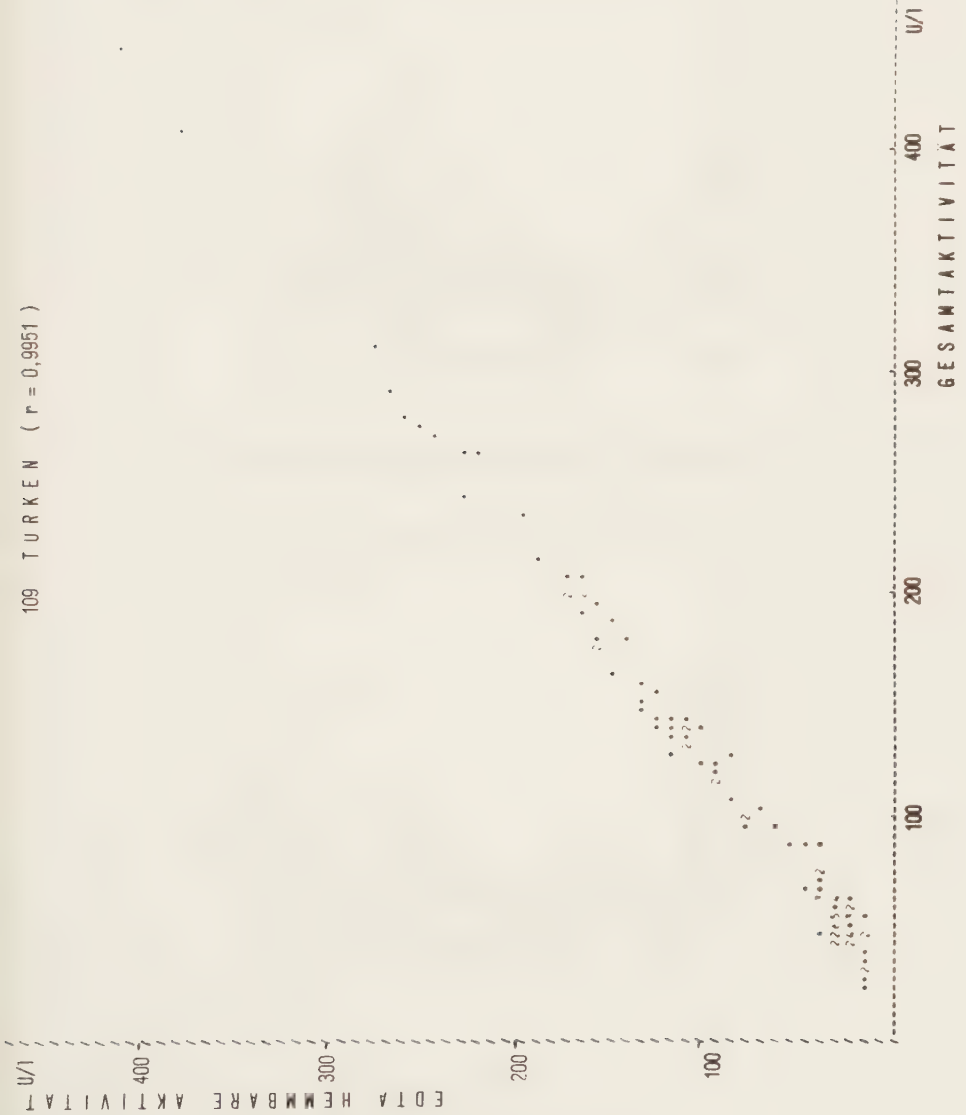


Abb. 46: Verteilung der EDTA-hemmbar Aktivität

bei 149 Versuchswerten.

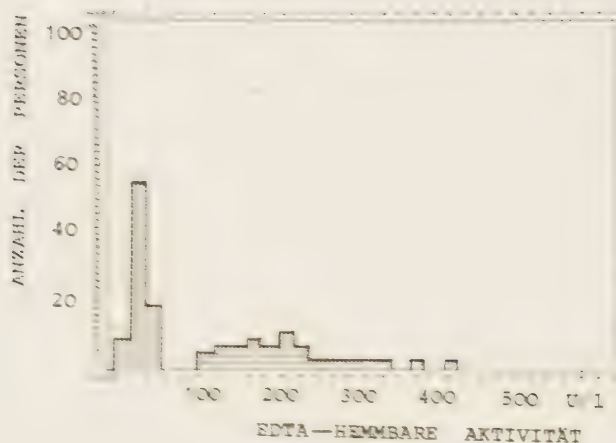


Abb. 47: Verteilung der EDTA-hemmbar Aktivität

bei 214 Maltesern.

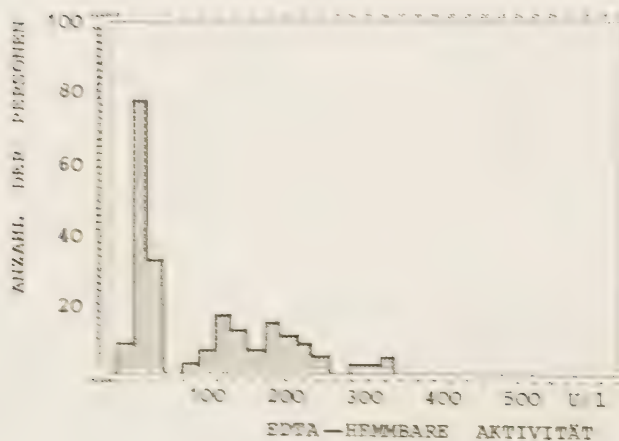


Abb. 48: Verteilung der EDTA-hemmbaren Aktivität bei 100 Indonesiern.

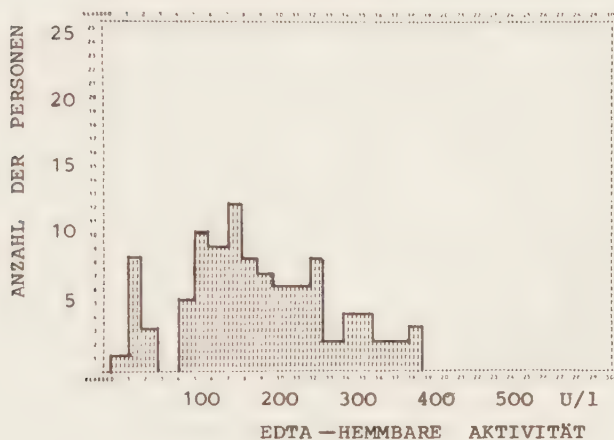


Abb. 49: Verteilung der EDTA-hemmbaren Aktivität bei 152 Finnen.

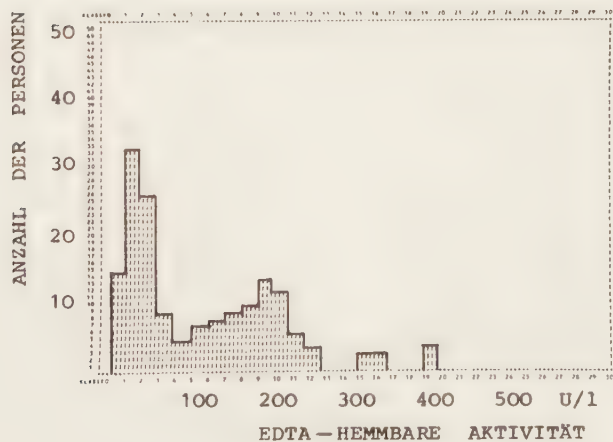


Abb. 50: Verteilung der EDTA-hemmbarer Aktivität
bei 109 Türken.

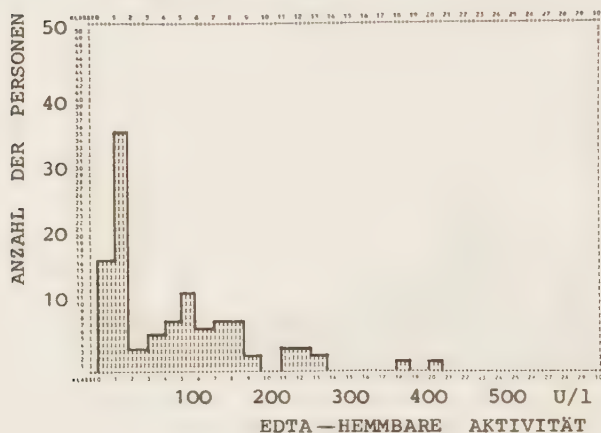


Abb. 51: Verteilung der EDTA-hemmbarer Aktivität
bei 118 Griechen.

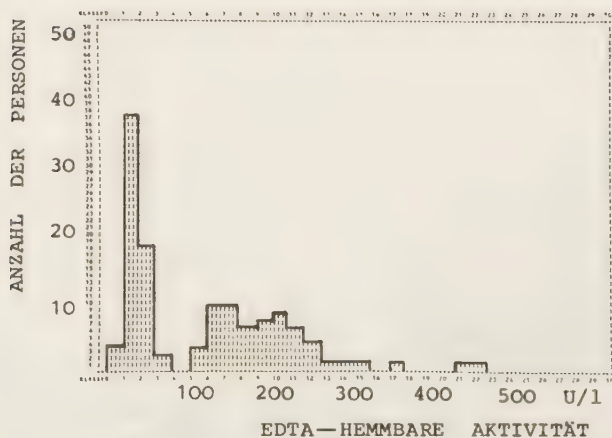


Abb. 52: Verteilung der EDTA-hemmbaren Aktivität
bei 147 Nigerianern.

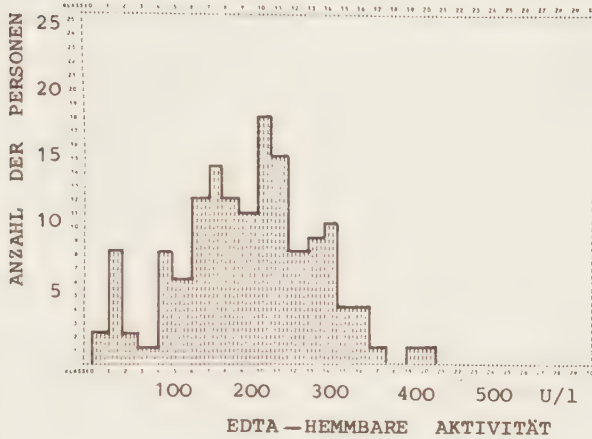
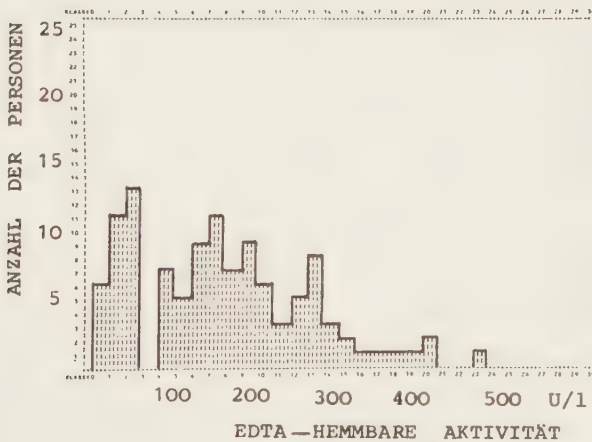


Abb. 53: Verteilung der EDTA-hemmbaren Aktivität
bei 112 Abessinern.



Tab. 15: EDTA-hemmbar Serumparaoxonase-Aktivität verschiedener Kollektive bei Annahme eines 2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	149 Jugoslawen	$\chi^2 = 0,0588$	
q_i	54,79 %	37,94 %	7,27 %
$\bar{x}_i$	31,78 U/l	188,3 U/l	359,5 U/l
s_i	9,67 U/l	52,85 U/l	49,25 U/l
	214 Malteser	$\chi^2 = 0,9748$	
q_i	55,70 %	39,53 %	4,77 %
$\bar{x}_i$	34,13 U/l	168,7 U/l	327,0 U/l
s_i	10,07 U/l	44,31 U/l	40,44 U/l
	100 Indonesier	$\chi^2 = 1,7889$	
q_i	11,75 %	36,32 %	51,93 %
$\bar{x}_i$	36,96 U/l	130,9 U/l	239,9 U/l
s_i	7,92 U/l	27,27 U/l	67,39 U/l
	152 Finnen	$\chi^2 = 3,6642$	
q_i	49,84 %	45,81 %	4,35 %
$\bar{x}_i$	35,63 U/l	167,3 U/l	352,5 U/l
s_i	14,25 U/l	47,51 U/l	35,55 U/l
	109 Türken (Ergebnis a)	$\chi^2 = 4,3209$	
q_i	47,80 %	36,03 %	16,16 %
$\bar{x}_i$	25,62 U/l	119,3 U/l	209,6 U/l
s_i	8,21 U/l	34,76 U/l	78,31 U/l

Tab. 15: (Fortsetzung)

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
	109 Türken (Ergebnis b) $\chi^2 = 10,1600$		
q_i	45,12 %	53,04 %	1,84 %
$\bar{x}_i$	24,77 U/l	133,4 U/l	393,6 U/l
s_i	7,95 U/l	59,72 U/l	16,75 U/l
	118 Griechen $\chi^2 = 4,5888$		
q_i	50,08 %	46,71 %	3,21 %
$\bar{x}_i$	35,42 U/l	180,6 U/l	383,1 U/l
s_i	10,28 U/l	49,97 U/l	61,34 U/l
	147 Nigerianer $\chi^2 = 18,5729$		
q_i	7,58 %	17,70 %	74,72 %
$\bar{x}_i$	32,61 U/l	130,5 U/l	219,9 U/l
s_i	10,62 U/l	29,84 U/l	65,18 U/l
	112 Abessinier $\chi^2 = 30,9020$		
q_i	21,97 %	73,85 %	4,18 %
$\bar{x}_i$	33,90 U/l	179,7 U/l	407,4 U/l
s_i	17,12 U/l	74,95 U/l	43,38 U/l

Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen verkleinern sich für das maltesische und indonesische Kollektiv, für alle anderen werden sie größer. Bedeutsam ist der Unterschied nur bei dem indonesischen Kollektiv, da bei Iteration der EDTA-hemmbar Aktivität die Nullhypothese der Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel nicht mehr verworfen werden kann, während bei Iteration der Gesamtaktivität desselben Kollektives die Chi-Quadrat-Prüfgröße größer als der kritische Wert ist, so daß die Nullhypothese abgelehnt werden muß.

Die prozentualen Häufigkeiten q_1 der einzelnen Gruppen unterscheiden sich bei Berücksichtigung der Gesamtaktivität gegenüber einer Iteration der EDTA-hemmbar Aktivität nur gering. Auch hier bildet das indonesische Kollektiv eine Ausnahme, da die Abweichungen vor allem bei q_2 und q_3 erheblich sind.

Die Mittelwerte der 1. Gruppe liegen bei den einzelnen Kollektiven noch näher zusammen, die Standardabweichungen sind kleiner.

Da der lineare Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten r von größer 0,98 für jedes Kollektiv als sehr gut angesehen werden kann, erscheint es durchaus zulässig, mit Gesamtaktivitäten statt EDTA-hemmbar Aktivitäten zu rechnen. Die Mittelwerte sind dann entsprechend kleiner.

5.4. Der Logarithmus der Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase gemessen an Kollektiven nicht verwandter Personen
Iteration bei Annahme eines 2-Allele-Modelles

Durch die Logarithmierung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten sollten sehr hohe Enzymaktivitäten, sogenannte Ausreißer eingefangen, das heißt, daß die Abweichung eines Extremwertes zum Mittelwert des Kollektives geringer wird, sowie die Varianzen der 3. Gruppe einander ähnlicher gemacht werden. Untersucht wurden die Kollektive 425 Westdeutscher (mit Ausreißer), 147 Nigerianer und 405 Italiener.

Die Abbildungen 54 bis 56 zeigen die Verteilungen der logarithmierten Serumparaoxonase-Gesamtaktivität. Tabelle 16 zeigt Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat Prüfgrößen.

Abb. 54: Verteilung der log. Serumparaoxonase-Gesamtaktivität bei 425 Westdeutschen.

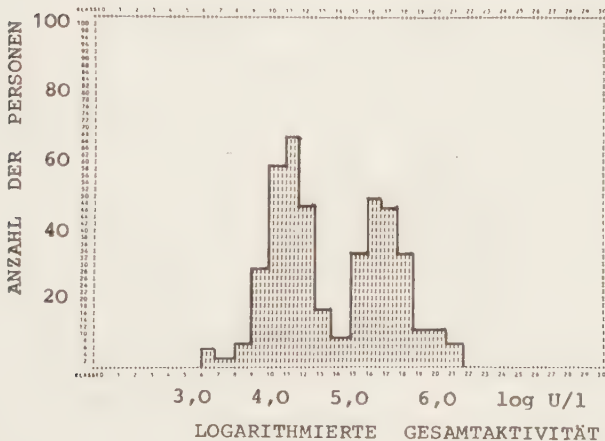


Abb. 55: Verteilung der log. Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 147 Nigerianern.

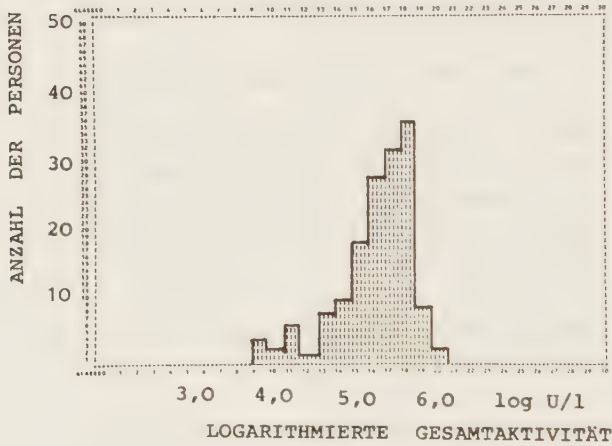
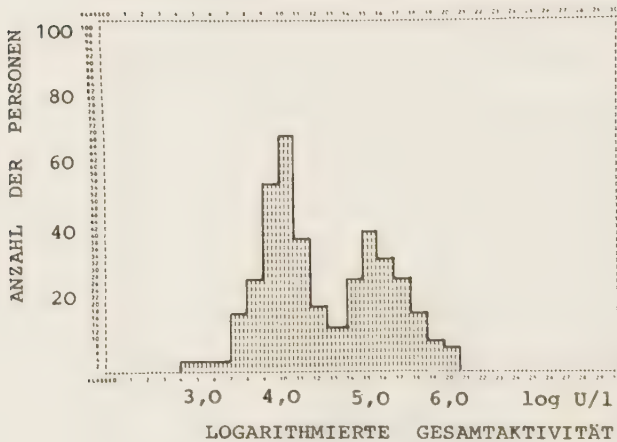


Abb. 56: Verteilung der log. Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 405 Italienern.



Tab. 16: Logarithmierte Serumparaoxonase-Gesamtaktivität
verschiedener Kollektive bei Annahme eines
2-Allele-Modelles.

$\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$	i = 1	i = 2	i = 3
	425 Westdeutsche		$\chi^2 = 2,0490$
q_i	55,33 %	36,27 %	8,39 %
$\bar{x}_i$	4,233	5,383	5,976
(delog.)	68,92 U/l	217,7 U/l	393,9 U/l
s_i	0,3093	0,2142	0,2493
	147 Nigerianer		$\chi^2 = 4,9152$
q_i	6,85 %	52,31 %	40,84 %
$\bar{x}_i$	4,136	5,231	5,632
(delog.)	62,55 U/l	187,0 U/l	279,2 U/l
s_i	0,2212	0,2957	0,1806
	405 Italiener		$\chi^2 = 43,1563$
q_i	61,12 %	25,88 %	13,00 %
$\bar{x}_i$	4,028	5,152	5,657
(delog.)	56,14 U/l	172,77 U/l	286,3 U/l
s_i	0,3571	0,2158	0,2668

Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen für die Iterationsergebnisse des westdeutschen und nigerianischen Kollektives sind kleiner, die des italienischen größer als die bei Iteration der absoluten Gesamtaktivitäten (siehe Tabelle 1 und 4). Die Auswirkung des Extremwertes (sog. Ausreißer) im westdeutschen Kollektiv - vermutlich eine Mutation - auf das Iterationsergebnis konnte vermindert werden. Dennoch erscheint es schwierig, die Iteration der logarithmierten Gesamtaktivitäten als vorteilhafter anzusehen, auch fehlt die biochemische Grundlage.

5.5. Die Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase

Iteration bei Annahme eines 3-Allele-Modelles

Untersucht wurde die menschliche Serumparaoxonase Gesamtaktivität von 424 Westdeutschen, 1636 Europäern, 276 Japanern und 306 Indern bei Annahme eines 3-Allele-Modelles.

Mathematisches Modell, praktische Iterationsdurchführung und Chi-Quadrat-Test der Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel für die Annahme, dem Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase liege ein 3-Allele-Modell zugrunde, sind in Kapitel 4 aufgezeigt.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität der 424 Westdeutschen, Abbildung 13 die der 1636 Europäer, Abbildung 16 die der 276 Japaner, Abbildung 22 die der 306 Inder.

Die Tabelle 17 zeigt die Iterationsergebnisse und Chi-Quadrat-Prüfgrößen. Für das Kollektiv der Westdeutschen und das der Europäer können zwar für alle Gruppen stabile Mittelwerte $\bar{x}_i$, nicht aber stabile relative Häufigkeiten q_i und Standardabweichungen s_i ermittelt werden. Dieses "Fortlaufen der Iteration" für einzelne Gruppen ist durch Pfeile gekennzeichnet. Auch kommt es zum Gruppenwechsel, d.h., daß z.B. bei dem westdeutschen Kollektiv die 4. Gruppe einen höheren Mittelwert als die 5. Gruppe zeigt. Da bei dem westdeutschen und europäischen Kollektiv keine festen Gruppenparameter ermittelt werden können, wird kein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Das japanische und indische Kollektiv zeigt eine gute Übereinstimmung in den Mittelwerten der Gruppen 1 bis 6, die Standardabweichungen fallen jedoch recht unterschiedlich aus. Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen sind größer als die Testgröße, so daß die Nullhypothese abzulehnen ist.

Auffällig ist bei allen Kollektiven die 1. Gruppe: Mittelwert und Standardabweichung ähneln den Ergebnissen bei Iteration der gleichen Kollektive unter Zugrundelegung eines 2-Allele-Modelles. Für diese 1. Gruppe lassen sich jeweils mit den geringsten Iterationsschritten stabile Endwerte ermitteln.

Tab. 17: Serumparaoxonase-Gesamtaktivität verschiedener Kollektive bei Annahme eines 3-Allele-Modelles.

χ^2	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
424 Westdeutsche						
q_i (%)	53,26	34,97	4,11	2,22↓	4,31↑	0,83↑
$\bar{x}_i$ (U/l)	69,90	209,0	299,6	446,0 ↑	398,0	525,0
s_i (U/l)	17,94	42,23	54,49	155,9 ↑	38,47↑	24,72↑
1636 Europäer						
q_i (%)	54,96	7,11	17,66	13,14	5,33↑	1,80↑
$\bar{x}_i$ (U/l)	63,91	154,8	186,3	240,6	341,9	442,3
s_i (U/l)	17,38	28,37↓	40,71↑	34,35↑	57,93↑	67,35↑
276 Japaner				$\chi^2 = 73,52$		
q_i (%)	10,90	25,95	9,06	41,82	7,03	5,24
$\bar{x}_i$ (U/l)	56,80	134,6	176,3	243,2	325,6	360,6
s_i (U/l)	13,21	21,63	10,44	31,84	27,28	59,16
306 Inder				$\chi^2 = 95,82$		
q_i (%)	42,30	14,88	28,80	11,40	0,67	1,94
$\bar{x}_i$ (U/l)	56,34	125,1	169,6	249,9	306,7	374,8
s_i (U/l)	13,08	14,04	23,15	25,20	5,00	10,86

6. Diskussion

6.1. Serumparaoxonase-Gesamtaktivität

Die Untersuchung der Paraoxon-spaltenden Aktivität menschlicher Serumproben mit dem photometrischen Verfahren nach KRISCH (1968), das die Gesamtaktivität erfaßt, bei 7 europäischen Kollektiven nicht blutsverwandter Personen nämlich

152	Finnen
118	Griechen
405	Italienern
154	Jugoslawen
214	Maltesern
169	Rätoromanen
424	Westdeutschen

ergab für alle Kollektive die schon von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. 1973, 1979 für Westdeutsche und von PLAYFER et al. 1976 für britische Probanden gefundene trimodale bzw. bimodale Verteilung.

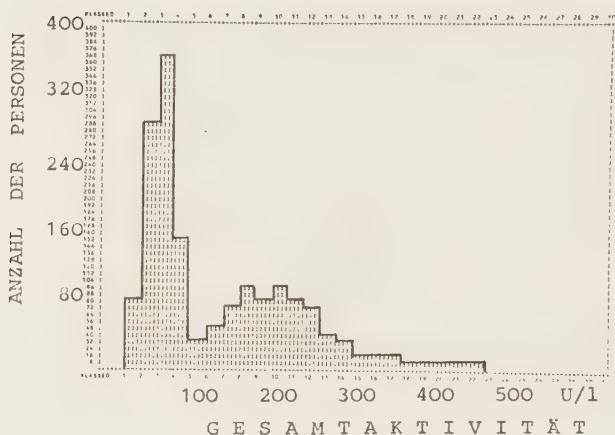
In allen europiden Kollektiven ist die 1. Gruppe niedriger Aktivität mit einer relativen Häufigkeit von über 50% (50,13 bis 57,20%) am stärksten vertreten. Die Mittelwerte für die Aktivitäten liegen zwischen 55,15 und 73,98 U/l. Die geringen Standardabweichungen zwischen 12,6 und 19,1 U/l sprechen dafür, daß die Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten dieser Gruppe eng zusammen liegen. Dadurch wird bei dem Iterationsverfahren GENITER (HOMMEL, DUHME, DIEPGEN 1980) die scharfe Trennung dieser Gruppe erleichtert.

Die zweite mit dem Iterationsverfahren gleichfalls wieder gut abgrenzbare Gruppe besitzt Aktivitäts-Mittelwerte von 163,7 - 218,4 U/l, die relativen Häufigkeiten liegen zwischen 32,45 und 45,59%. Die Gruppe hoher Aktivitäten (Mittelwerte 282 - 394 U/l) kommt mit einer Häufigkeit von 1,7 - 13,4% vor.

Bei Prüfung der Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell ergaben sich χ^2 -Werte von 0,0285 - 3,0169, das heißt, das die Hardy-Weinberg-Regel nicht abgelehnt werden kann bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$. Bei dem Kollektiv der Rätoromanen errechnet sich für die Iterationsendwerte eine Chi-Quadrat Prüfgröße von 5,8761, so daß die Hardy-Weinberg-Regel mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 1\%$ nicht abgelehnt werden kann. Nur für das italienische Kollektiv muß die Gültigkeit der Hardy-Weinberg-Regel aufgrund der Chi-Quadrat-Prüfgröße von 19,9733 abgelehnt werden.

Überprüft man die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität aller untersuchten 1636 Europäer unter Annahme eines 2-Allele-Modelles, so ergibt sich folgende Verteilung:

Abb. 57: Verteilung der Serumparaoxonase-
Gesamtaktivität bei 1636 Europäern



Diese Ergebnisse lassen sich zwanglos so interpretieren, daß bei Europäern für den Hauptanteil der Serumparaoxonase ein genetisch bedingter Polymorphismus vorliegt, der einem 2-Allele-Modell gehorcht, wobei die Gruppe mit niedriger Enzymaktivität überwiegt.

Bei Untersuchung von 3 mongoliden Kollektiven nicht blutsverwandter Personen nämlich

100	Indonesiern
166	Vietnamesen
266	Japanern

zeigte sich eine völlig andere Verteilung der nach KRISCH (1968) gemessenen Serum-Paraoxonase-Aktivität.

Die Verteilungen der Kollektive ähneln sich sehr. Sie wirken bimodal, wobei eine den Europäern sehr ähnliche, deutlich abgrenzbare Gruppe niedriger Enzymaktivität mit jedoch wesentlich geringerer prozentualer Häufigkeit imponiert. Die Iterationsergebnisse bestätigen dies. Der Anteil dieser Gruppe an der Gesamtverteilung ist jedoch mit nur 10% wesentlich kleiner als bei den europäischen Kollektiven. Konstante Iterationsergebnisse stellten sich sehr schnell ein. Dies liegt an der geringen Standardabweichung und gibt einen Hinweis auf ein konsistentes Verhalten dieser Gruppe auch bei rassistisch unterschiedlichen Kollektiven.

Die Iterationsergebnisse der einzelnen mongoliden Kollektive für die 2. Gruppe divergieren: So ähneln die errechneten Normalverteilungen der Vietnamesen (Mittelwert 185,8 U/l) und Indonesier (Mittelwert 201,4 U/l) denen der Europäer (Mittelwert 196,7 U/l), während die der Japaner (Mittelwert 136,0 U/l) stark abweicht.

Es ist fraglich, ob die Enzymaktivitäten, die rechnerisch als 3. Gruppe abgrenzbar sind, nicht unter die 2. Gruppe subsummiert werden sollten. Dann würden 90% der gemessenen Werte für die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität in eine 2. Gruppe gehören, die bei den einzelnen mongoliden Kollektiven eine sehr ähnliche Verteilungsform zeigt.

Für alle Kollektive muß die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt bei Annahme eines 2-Allele-Modelles) abgelehnt werden.

Auch bei den beiden untersuchten afrikanischen Kollektiven, nämlich 147 Nigerianern

149 Senegalesen

fand sich eine mit dem Iterationsverfahren gut abzugrenzende Gruppe niedriger Aktivität mit einer noch geringeren Häufigkeit von 5,8 bzw. 6,8%.

Wieder zeigt die 1. Gruppe hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung sehr große Ähnlichkeit mit derjenigen der Europäer, obwohl der prozentuale Anteil dieser Gruppe an der Gesamtverteilung nur gering ist.

Visuell zeigt sich eine sehr starke Ähnlichkeit zu den Verteilungen der Serumparaoxonase-Gesamtaktivitäten bei mongoliden Kollektiven. Obwohl sich rechnerisch eine 3. Gruppe ermitteln läßt, ist es wahrscheinlicher, daß auch hier wie bei den mongoliden Rassen eine bimodale Verteilung vorliegt. Über 90% der Aktivitäten gehören dann zu dieser 2. Gruppe.

Da die χ^2 -Werte deutlich über der Testgröße liegen, ist die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt) zu verwerfen.

Weitere untersuchte Populationen können bezüglich Rasse und Verteilung der Gesamt-Paraoxonase-Aktivität im Serum nicht eindeutig der bei europiden, mongoliden oder negriden gefundenen Verteilung zugeordnet werden. Das zeigen unsere Untersuchungen über die Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von

1. 109 Türken
2. 306 Indern (Bombay)
3. 112 Abessiniern
4. 100 US-amerikanischen Negern

Bei dem türkischen Kollektiv zeigte sich bezüglich der ersten Aktivitätsgruppe eine nahe Verwandtschaft zu den europiden Kollektiven. Ihre relative Häufigkeit ist aber mit 42% etwas geringer als bei den Europäern. Der Mittelwert der niedrigen Aktivitätsgruppe ist mit 50-51 U/l auffallend gering.

Auch das indische Kollektiv zeigt eine den Europäern ähnliche Aktivitätsverteilung. Die gut abgrenzbare Gruppe niedriger Aktivität mit einem Mittelwert von 54,9, U/l hat jedoch eine noch geringere Häufigkeit von 37,16%.

Führt man den Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Nullhypothese (für den Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase gilt die Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell)

für die Iterationsergebnisse der verschiedenen indischen Kollektive (306 nicht verwandte Personen; 44 Familien; 218 nicht verwandte Personen und 44 Familien) durch, so kommt man zu unterschiedlichen Ergebnissen: Während man für das Kollektiv der nicht verwandten Inder die Nullhypothese ablehnen muß, ist sie jedoch sehr gut verträglich mit den Beobachtungswerten bei Iteration sowohl der indischen Familien als auch der nicht verwandten Inder zusammen mit den indischen Familien. Alle Probanden sind Inder aus Bombay und Umgebung.

Bei den Abessinern beträgt der Anteil der mit dem Iterationsverfahren gut abgrenzbaren ersten Aktivitätsgruppe mit einem Mittelwert von 58,35 U/l nur 17,04%. Eine 2. Gruppe mit einem Mittelwert von 207,1 U/l hat einen Anteil von 77,81%, eine dritte Gruppe mit hoher Aktivität (455,6 U/l) einen Anteil von 5,15%. Die Hardy-Weinberg-Regel gilt bei Annahme eines 2-Allele-Modelles nicht.

Für das untersuchte Kollektiv von 100 amerikanischen Negern ließ sich ein Anteil der gut abgrenzbaren niedrigen Aktivitätsgruppe von 14,95% ermitteln. Eine 2. Aktivitätsgruppe (Mittelwert 224,0 U/l) hatte einen Anteil von 61,68%, eine 3. Aktivitätsgruppe (Mittelwert 421,6 U/l) eine auffallend hohe Frequenz von 33,37%.

Nach dem Chi-Quadrat-Test kann die Nullhypothese (Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell gilt) nicht verworfen werden. Das ist interessant, da die amerikanischen Neger sicher mit vielen anderen Populationen vermischt sind. Es kann sich hier um einen Zufallswert handeln?

Untersuchungen an Familien und Vergleich der Ergebnisse mit denjenigen nicht verwandter Personen der gleichen Population wurden ebenfalls durchgeführt. Es handelt sich bei Iteration der Daten nicht verwandter Personen um eine Clusteranalyse, während bei Iteration der Daten von Familienmitgliedern die Enzymaktivitäten der Kinder als stochastisches Außenkriterium Berücksichtigung finden. Es ergaben sich keine entscheidenden Verbesserungen hinsichtlich der Gruppentrennung. Im wesentlichen bestätigten sich die Ergebnisse, die von nicht verwandten Personen der gleichen Population erhalten worden waren.

Hier wären unter Umständen andere Denkansätze für eine Auswertung zu suchen. So könnte man an anderen europiden Familienkollektiven die Erbfolge bei Annahme eines 2-Allele-Modelles mit der Fragestellung überprüfen, ob sich bestimmte Enzymkonstellationen Vater-Mutter-Kind einstellen, die dann nicht zulässig wären (Beispiel: Vater Gruppe 1, Mutter Gruppe 1, Kind Gruppe 3). Solche Enzymkonstellationen würden dann aber eventuell bei der Untersuchung negroider und mongolider Familien gefunden werden. Insbesondere die Abgrenzungen der 2. und 3. Gruppe sollten weiter untersucht werden, vor allem auch im Vergleich zu negriden und mongoliden Kollektiven. Ebenso wäre eine Untersuchung weiterer Populationen mit nicht eindeutiger Zuordnung zur europiden, negriden oder mongoliden Rasse interessant (Eskimos, australische Ureinwohner, Araber usw.).

Iterationsergebnisse für die logarithmierte Serumpa-
roxonase-Gesamtaktivität bei verschiedenen Kollektiven erwiesen sich nicht als vorteilhaft. Auch fehlt für ein solches Vorgehen die biochemische Grundlage.

Untersucht man die menschliche Serumparaoxonase-Gesamtaktivität von

424	Westdeutschen
1636	Europäern
276	Japanern
306	Indern

unter Annahme eines 3-Allele-Modelles (Iterationsverfahren, Chi-Quadrat-Test) so waren bei dem westdeutschen und europäischen Kollektiv keine festen Gruppengrenzen zu ermitteln.

Das japanische und indische Kollektiv zeigte eine gute Übereinstimmung in den Mittelwerten der Gruppe 1 - 6, die Standardabweichungen fielen jedoch recht unterschiedlich aus. Die Chi-Quadrat-Prüfgrößen waren größer als der kritische Wert, sodaß die Nullhypothese abzulehnen ist.

Auffällig ist auch hier bei allen Kollektiven die erste Gruppe: Mittelwert und Standardabweichung ähneln den Ergebnissen bei Iteration der gleichen Kollektive unter Zugrundelegung eines 2-Allele-Modelles. Auch konnten bei Iteration unter Annahme eines 3-Allele-Modelles wiederum für die 1. Gruppe mit den wenigsten Iterationsschritten konstante Werte ermittelt werden.

6.2. EDTA-stabile Serumparaoxonase-Aktivität

ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN (1960) sowie ERDÖS und BOGGS (1961) zeigten, daß sich aus menschlichem Serum durch Fällung mit Äthanol nach Cohn zwei Fraktionen mit Paraoxonase-Aktivität gewinnen lassen. Der größere Anteil der Aktivität findet sich in der Cohn-Fraktion IV-1. Dieser Anteil ist durch EDTA völlig hemmbar. Ein weiterer geringer Anteil ist in der Cohn-Fraktion V zu finden. Dieser ist durch EDTA nicht, völlig jedoch durch Aurintrikabonsäure zu hemmen.

Auch KRISCH (1968) stellte fest, daß die von ihm gemessene Paraoxonase-Gesamtaktivität teilweise durch EDTA hemmbar ist. HECHTEL (1980) hat die Hemmung durch EDTA in unterschiedlichen Konzentrationen für je 5 Seren der niedrigen, mittleren und hohen Paraoxonaseaktivitätsgruppe untersucht. Bei einer EDTA-Konzentration von 10^{-3} M im zur Untersuchung verwendeten Glyzin-NaOH-Puffer nach KRISCH (1968) war bei allen 3 Gruppen ein Abfall auf Werte zwischen 23,7 und 48,5 U/ml festzustellen. Die bei dieser EDTA-Konzentration erhaltenen Werte waren durch höhere Konzentrationen nicht mehr abzusenken.

Wir untersuchten deshalb bei einigen unserer Kollektive die Verteilung des EDTA-stabilen Serumparaoxonase-Anteils. Diese Untersuchung erfolgte bei

Europäern

152	Finnen
118	Griechen
149	Jugoslawen
214	Malteser

Asiaten

100 Indonesier

Negriden

147 Nigerianer

sowie

109 Türken

und

112 Abessiner

Es ergaben sich Restaktivitäten zwischen 4,6 und 76,5 U/l mit Mittelwerten zwischen 27,02 und 37,89 U/l bei weitgehender Normalverteilung der Werte. Bei keinem der Kollektive konnte eine deutliche Korrelation zu der Serumpaaxonase-Gesamtaktivität gefunden werden (Korrelationskoeffizient r von 0,0692 bis 0,3978). Obwohl es sich bei den untersuchten Kollektiven um solche aus dem europäischen, mongoliden und negriden Bereich handelt, sind sich die Verteilungen außerordentlich ähnlich.

Aus diesen Ergebnissen kann man die Hypothese ableiten, daß im menschlichen Serum zwei verschiedene Enzyme Paraoxon hydrolysieren können, nämlich ein EDTA-stabiles und ein EDTA-hemmbares, wobei nur das letztere bei Europäern einen genetisch bedingten Polymorphismus aufweist, der einem 2-Allele-Modell folgt.

6.3. EDTA-hemmbarer Serumparaoxonase-Aktivität

Nimmt man das Wirksamwerden zweier verschiedener Enzyme an, so sollte bezüglich des Polymorphismus nicht von der Gesamtaktivität ausgegangen werden, sondern die EDTA-hemmbar Aktivität allein bezüglich Verteilung und Genetik geprüft werden. Dies erfolgte für die Kollektive der

149	Jugoslawen
214	Malteser
152	Finnen
118	Griechen
100	Indonesier
147	Nigerianer
109	Türken
112	Abessinier

Der Korrelationskoeffizient für die beiden Variablen Gesamtaktivität und EDTA-hemmbar Aktivität ist größer 0,98. Die prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Gruppen unterscheiden sich bei Berücksichtigung der EDTA-hemmbar Aktivität gegenüber der Berücksichtigung der Gesamtaktivität nur gering. Die Mittelwerte der ersten Gruppe liegen bei den einzelnen Kollektiven noch näher zusammen, die Standardabweichungen sind kleiner. Die Chi-Quadratprüfgrößen verkleinern sich für einige der untersuchten Kollektive für andere werden sie größer. Bedeutsam ist der Unterschied nur bei dem indonesischen Kollektiv, da bei Iteration der EDTA-hemmbar Aktivität die Null-Hypothese (Hardy-Weinberg-Regel gilt) nicht mehr verworfen werden kann.

Da der lineare Zusammenhang zwischen Gesamtaktivität und EDTA-hemmbarer Aktivität mit einem Korrelationskoeffizienten $r \geq 0,98$ für jedes Kollektiv als gesichert angesehen werden kann, erscheint es durchaus zulässig, daß bei den bisherigen Untersuchungen mit Gesamtaktivitäten statt EDTA-hemmbarer Aktivitäten gerechnet wurde. Die Mittelwerte allerdings sind beim Zugrundelegen der Gesamtaktivität um ein geringes größer.

6.4. Schlußfolgerungen

Zusammenfassend lassen sich nach unseren bisherigen Untersuchungen folgende Schlußfolgerungen ziehen:

An dem quantitativ erheblich ins Gewicht fallenden Abbau von Paraoxon, dem toxischen Stoffwechselprodukt von E 605, im menschlichen Serum sind zwei Enzyme beteiligt:

1. Eine EDTA-stabile Paraoxonase

Die Aktivität dieses Enzyms liegt für die untersuchten asiatischen, afrikanischen und europäischen Kollektive zwischen 4,6 und 76,5 U/l und zeigt weitgehend Normalverteilung.

2. Eine EDTA-hemmbar Paraoxonase

Diese umfaßt bei den untersuchten Afrikanern (Nigerianer, Senegalesen) und Asiaten (Japaner, Vietnamesen, Indonesier) einen Aktivitätsbereich bis etwa 600 U/l und zeigt eine bimodale Verteilung mit einer kleinen, gut abgrenzbaren Gruppe niedriger Enzymaktivität bis ungefähr 100 U/l, die bei 6-10% der Probanden gefunden wurde, und eine große ebenfalls Normalverteilung zeigende Gruppe, der die Enzymaktivität von 90% der Probanden zugeordnet werden kann.

Die niedrige Aktivitätsgruppe ist bei den untersuchten europiden Kollektiven diejenige mit dem höchsten prozentualen Anteil (Häufigkeit 50,1 - 57,2%). In diesen europiden Kollektiven läßt sich weiter eine mittlere Aktivitätsgruppe (32,5 - 45,6%) sowie eine relativ kleine Gruppe mit hoher Enzymaktivität (1,7 - 13,4%) abgrenzen. Diese drei Aktivitätsgruppen, die sich durch das Iterationsverfahren GENITER (HOMMEL, DUHME, DIEPGEN 1980) abgrenzen lassen, entsprechen sehr gut einem 2-Allele-Modell, wie der Chi-Quadrat-Test für die Hardy-Weinberg-Regel zeigt.

Die bei den afrikanischen und asiatischen Kollektiven gefundenen Verteilungen jedoch lassen sich weder durch ein 2-Allele- noch durch ein 3-Allele-Modell darstellen. Die Verteilung der Aktivitäten bei den afrikanischen und asiatischen Kollektiven ist außerordentlich ähnlich, es ist lediglich bei den Afrikanern der Anteil mit niedriger Aktivität etwas geringer.

Wenn man die Halbwertszeit für Paraoxon im Serum zugrundelegt, sind also etwa 55% der Europäer empfindlicher gegenüber der Einwirkung von E 605 als die übrigen Europäer und als die meisten Asiaten und Afrikaner.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgewertet wurde die Gesamtaktivität der menschlichen Serumparaoxonase gemessen nach KRISCH (1968) bei verschiedenen ethnischen Gruppen (Abessinier, Finnen, Griechen, Inder, Indonesier, Italiener, Japaner, Jugoslawen, Malteser, Nigerianer, Rätoromanen, Senegalesen, Türken, US-amerik. Neger, Vietnamesen, Westdeutsche). Dabei handelt es sich um Kollektive nicht verwandter Personen und um Familienkollektive. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Kollektive die logarithmierte Gesamtaktivität, die EDTA-stabile Aktivität sowie die Differenz aus Gesamtaktivität und EDTA-stabiler Aktivität betrachtet.

Dabei zeigt sich für die europiden Kollektive, die schon von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. 1973, 1979 für Westdeutsche und von PLAYFER et al. 1976 für britische Probanden gefundene trimodale bzw. bimodale Verteilung. Mit Hilfe des dazu entwickelten Computerprogrammes GENITER (HOMMEL, DUHME, DIEPGEN 1980) wurde versucht, die mehrgipflige Verteilung des Polymorphismus zeigenden Enzyms unter Annahme eines 2-Allele-Modelles (drei Phänotypen) und eines 3-Allele-Modelles (sechs Phänotypen) zu trennen. Dabei zeigt sich, daß bei den meisten europiden Kollektiven die Hypothese, für den Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase gelte die Hardy-Weinberg-Regel für ein 2-Allele-Modell, mit den Beobachtungswerten sehr gut verträglich ist. Die bei den mongoliden und negriden Kollektiven gefundenen Verteilungen lassen sich weder durch ein 2-Allele- noch durch ein 3-Allele-Modell darstellen. Die Verteilungen der bei diesen nicht europiden Populationen gefundenen Enzymaktivitäten ähneln sich außerordentlich und zeigen wie die der Europäer (Mittelwert 63,5 U/l) eine Gruppe niedriger Enzymaktivität, je-

doch mit weitaus geringerem Anteil an der Gesamtverteilung ($\leq 10\%$ gegenüber $> 50\%$).

Die Aktivität der EDTA-stabilen Paraoxonase der untersuchten Kollektive liegt zwischen 4,6 und 76,5 U/l und zeigt weitgehend Normalverteilung. Die bei allen Populationen gefundenen Verteilungen ähneln sich sehr (Mittelwert 27,02 bis 37,89 U/l). Bei keinem der untersuchten Kollektive konnte eine deutliche Korrelation zu der Serumparaoxonase-Gesamtaktivität gefunden werden (r zwischen 0,0010 und 0,3978).

Es läßt sich daher die Hypothese aufstellen, daß im menschlichen Serum zwei verschiedene Enzyme Paraoxon, das toxische Stoffwechselprodukt von E 605, hydrolysieren können:

1. Ein EDTA-stabiles Paraoxon hydrolisierendes Enzym, das bei allen Populationen weitgehend Normalverteilung zeigt.
2. Ein EDTA-hemmbares Paraoxon hydrolysierendes Enzym, das einen Polymorphismus aufweist. Dieser ist bei den europiden Rassen genetisch bedingt und folgt weitgehend einem 2-Allele-Modell. Die stärkste Gruppe mit niedriger Aktivität (Mittelwert 63,52 U/l) hat einen Anteil von 54%. Bei den negriden und mongoliden Kollektiven zeigt sich eine jeweils sehr ähnliche bimodale Verteilung, deren erste Gruppe der bei den europiden Kollektiven gefundenen sehr ähnlich ist, jedoch nur einen Anteil von 6-10% aufweist.

Damit sind etwa 55% der Europäer empfindlicher gegenüber der Einwirkung von E 605 als die meisten Asiaten und Afrikaner, wenn man die Halbwertszeit für Paraoxon im Serum zugrunde legt.

Entsprechende Unterschiede in der Empfindlichkeit sind auch für die dem E 605 verwandten Verbindungen Methyl-E 605 und Chlorthion anzunehmen, für deren Sauerstoffanaloga GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1973 b) bei Westdeutschen im Serum einen Polymorphismus mit entsprechender Aktivitätsverteilung nachweisen konnte.

8. Literaturverzeichnis

Aldridge, W.N.

Serum esterases. 1. two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method of their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953 a)

Aldridge, W.N.

Serum esterases. An enzyme hydrolysing p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953 b)

Bock, H.H.

Automatische Klassifikation.

Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1974

Cavalli-Sforza, L.L., Bodmer, W.F.

The Genetics of Human Populations.

W.H. Freeman and Company, San Francisco 1971

Choi, S.S., Forster, T.L.

Triton X 155 as a stabilizer of bovine plasma arylesterase activity.

J. Dairy Sci. 50, 837 (1967)

Cramér, J.

Mathematical Methods and Statistics. §30,3:

Princeton University Press, Princeton 1946

Dumbach, J.

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen
Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2.).

Dissertation Erlangen 1976

Elston, R.C., Forthofer, R.

Testing for Hardy-Weinberg Equilibrium in Small
Samples.

Biometrics 33, 536 (1977)

Enzyme Nomenclature

Recommendations (1978) of the Nomenclature
Committee of the International Union of
Biochemistry.

Academic Press New York, San Francisco, London 1979

Erdös, E.G., Boggs, L.E.

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.

Nature 190, 716 (1961)

Erdös, E.G., Debay, C.R. Westermann, M.P.

Activation and inhibition of the arylesterase
of human serum.

Nature 184, 430 (1959)

Erdös, E.G., Debay, C.R., Westermann, M.P.

Arylesterases in blood: Effect of calcium and inhibitors.

Biochem. Pharmacol. 5, 173 (1960)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Rabast, U.,
Lindorf, H.H.

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterase mit E 600.

Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Baumgartner, W.,
Petenyi, M., Burgis, H., Lindorf, H.H., Metzner, H.
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergift-
barkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der
Aktivität des E 600-spaltenden Enzym-Systems im
menschlichen Serum.

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Hommel, G.,
Dumbach, J.

On the genetics of the human serum paraoxonase
(EC 3.1.1.2.).

Hum. Genet. 50, 313 (1979)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Lindorf, H.H.,
Petenyi, M., Flügel, M., Fischer, Th., Hiller, Th.

Genetisch determinierter Polymorphismus
der menschlichen Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).

Humangenetik 17, 331 (1973 a)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Petenyi, M.,
Metzner, H., Burgis, H., Dietzel, B., Nirschl, H.,
Renner, O.

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973 b)

Hartl, W.

Untersuchungen über den Einfluß steigender Ca^{2+}
Konzentrationen im menschlichen Serum auf die
Aktivität der Serum-Paraoxonase

Dissertation Erlangen 1979

Hechtel, R.

Die Hemmung der menschlichen Serumpaaronase
durch EDTA

Dissertation Erlangen 1980

Hommel, G.

Estimation of the distribution of a genetically
determined enzyme polymorphism by a stochastic
outside criterion.

Biometr. J. 20, 371 (1978)

Hommel, G.

PLOT: Computerprogramm zur Darstellung von Korrelationsdiagrammen.

Erlangen 1976

Hommel, G.

Trennung von Mischverteilungen durch ein stochastisches Außenkriterium. Vortrag auf der Tagung über Mathematische Methoden in der Medizin in Oberwolfach, 1.3. bis 5.3.1976

Hommel, G., Duhme, C., Diepgen, Th.

GENITER: Computerprogramm zur Iteration polymorpher Enzymaktivitätsverteilungen.

Erlangen 1980

Krisch, K.

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat durch menschliches Serum.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)

Ledwina, T., Gnot, S.

Testing for Hardy-Weinberg Equilibrium

Biometrics 36, 161 (1980)

Main, A.R.

The purification of the enzyme hydrolysing diethyl
p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum.

Biochem. J. 74, 10 (1960 a)

Main, A.R.

The differentiation of the A - type esterase in
sheep serum.

Biochem. J. 75, 188 (1960 b)

Marton, A.V., Kalow, W.

Inhibitor of aromatic esterase of human serum.

Biochem. Pharmacol. 3, 149 (1960)

Moeschlin, S.

Klinik und Therapie der Vergiftungen.

6. Auflage

Thieme Stuttgart 1980

Mounter, L.A., Whittacker, V.P.

The hydrolysis of esters of phenol by cholinesterases.

Biochem. J. 103, 183 (1953)

Neal, R.A.

Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothioate insecticides.

Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)

Nie, N.H. et al.

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences,
2nd edition

McGraw-Hill Book Company, New York 1975

Omuro, O.

Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.

Dissertation Erlangen 1980

Pfanzagl, J.

Allgemeine Methodenlehre der Statistik 2

Walter de Gruyter & Co, Berlin 1968

Playfer, J.R., Eze, L.C., Bullen, M.F.,
Evans, D.A.P.

Genetic polymorphism and interethnic variability
of plasma paraoxonase activity.

J. Med. Genet. 13, 337 (1976)

Poore, R.E., Neal, R.A.

Evidence for extrahepatic metabolism of
parathion.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)

Skrinjaric-Spoljar, M., Reiner, E.

Hydrolysis of diethyl-p-nitrophenylphosphate and
ethyl-p-nitrophenyl-ethylphosphate by human serum.

Biochem. Biophys. Acta 165, 289 (1968)

Victor, N., Hörmann, A., Eder, L.

STATSYS, Beschreibung und Benutzeranleitung

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH
München 1973

Walter, E.

Biomathematik für Mediziner

B.G. Teuber, Stuttgart 1975

Zech, R., Zürcher, K.

Organophosphate splitting enzymes in different
mammals.

Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof.Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat recht herzlich danken.

Herrn Prof.Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Institutes für Rechtsmedizin der Universität Erlangen Nürnberg, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof.Dr. L.Horbach, Vorstand des Institutes für medizinische Statistik und Dokumentation, für die Überlassung der Arbeitsmöglichkeiten an seinem Institut und die Durchsicht meiner Arbeit.

Herrn Prof.Dr. G. Hommel danke ich für die vielen wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof.Dr. H.W. Goedde, Vorstand des Institutes für Humangenetik der Universität Hamburg, danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und Besprechung der genetischen Problematik.

Ganz besonders bin ich Herrn Dr. rer. pol. C. Duhme, der mir bei allen auftauchenden Fragen jederzeit mit Rat und Tat in außergewöhnlicher Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit zur Seite stand, in Dankbarkeit verbunden. Ohne seine Mitarbeit wäre diese Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt auch Frau Kasper und Herrn Opitz für die Gestaltung meiner Arbeit.

Tabellarischer Lebenslauf

4.2.53	geboren in Erlangen als zweites Kind des Dipl. Ing. Johannes Diepgen, Generalbevollmächtigter Direktor im Ruhestand, und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Landstorfer
Sept.59	Eintritt in die Friedrich Rückert Volksschule in Erlangen
Sept.63	Übertritt auf das Marie Therese Gymnasium Erlangen
Juli 72	Abitur
Okt.72 bis Sept.74	Stammhauslehre bei der Siemens AG in Nürnberg, Berlin, Hannover, Duisburg, Karlsruhe, Freiburg
Okt.74 bis Aug.77	Studium der Wirtschaftswissenschaften an den Universitäten Regensburg und München
Aug.76	Ablegen der wirtschaftswissenschaftlichen Zwischen- prüfung
Sept.77	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Regensburg
Aug.79	Medizinische Vorprüfung und Weiterführung des Studiums an der Universität Erlangen Nürnberg
Aug.80	Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
Aug.82	Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
Okt.83	Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

COPY-SHOP

Pfarrstraße 9

8520 Erlangen Tel. 28525